

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 121

Travail du Laboratoire de Pharmacie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Contribution à l'Etude
de l'OXYDIMORPHINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 5 Juillet 1927

PAR

René DUBREUIL

Pharmacien de 1^{re} Classe

Certifié d'Etudes Supérieures de Minéralogie et de Physiologie

Ex-Préparateur à l'Institut Bactériologique de Lyon

Ex-Interne en pharmacie, lauréat (1923) des Hôpitaux de Lyon

Préparateur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Né le 23 Juin 1901, à LA MURE (Isère)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1927

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'OXYDIMORPHINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Travail du Laboratoire de Pharmacie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Contribution à l'Etude
de l'OXYDIMORPHINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 5 Juillet 1927

PAR

René DUBREUIL

Pharmacien de 1^{re} Classe

Certifié d'Etudes Supérieures de Minéralogie et de Physiologie

Ex-Préparateur à l'Institut Bactériologique de Lyon

Ex-Interne en pharmacie, lauréat (1923) des Hôpitaux de Lyon

Préparateur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Né le 23 Juin 1901, à LA MURE (Isère)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1927

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ.
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	PIC
	TIXIER
	BERARD
	X.
Clinique obstétricale et Accouchements	ROLLET
Clinique ophtalmologique	NICOLAS
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEPINE (J.)
Clinique neurologique et psychiatrique	MOURIQUAND
Clinique des maladies des enfants	VILLARD
Clinique des maladies des femmes	JANNOIS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	ROCHET
Clinique des maladies des voies urinaires	NOVE-JOSSERAND
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	CLUZET
Physique biologique, Radiologie, et Physiothérapie	HUGOUNENQ
Chimie biologique et médicale	MOREL
Chimie organique et Toxicologie	BRETIN
Matière médicale et Botanique	GUIART
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	LATARJET
Anatomie	POLICARD
Histologie	DOYON
Physiologie	COLLET
Pathologie interne	CADE
Pathologie et Thérapeutiques générales	PAVIOT
Anatomie pathologique	PATEL
Chirurgie opératoire	ARLOING (F.)
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	ETIENNE-MARTIN
Médecine légale	COURMONT (P.)
Hygiène	SAVY
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	LEULIER
Pharmacie,	

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TEILLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	ROUBIER	DUNET	DUFOURT.
TRILLAT	FAVRE	CHALIER (André)	DUMAS.
SARVONAT	BONNET	CHALIER (Joseph)	GABRIELLE.
FLORENCE (G.)	RHENTER	NOEL	MANCEAU.
ROCHAIX	MAZEL	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph)
CORDIER (V.)	SANTY	DEVIC.	ROCHET (Ph.).
			WERTHEIMER.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MM. LEULIER, président ; MOREL, assesseur

BARRAL et BRETIN, professeurs

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation

A MON PÈRE

Comme à un Maître qui est le premier et le plus profond,
et qui vous consacre son existence.

A MA MÈRE

A CEUX QUE J'AIME

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEULIER

Chevalier de la Légion d'honneur
Professeur de Pharmacie

Dont j'ai eu l'honneur d'être pendant deux ans le préparateur. Je lui devrai un grand et inoubliable exemple de belle activité intellectuelle et de laboratoire.

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MOREL

Chevalier de la Légion d'honneur
Professeur de Chimie organique

Qui a bien voulu être souvent mon Maître, particulièrement dans son laboratoire de l'Institut Bactériologique. Il sait d'autres raisons de ma reconnaissance à son égard, si pleine de respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. BARRAL

Chevalier de la Légion d'honneur
Professeur de Chimie minérale

Dans le laboratoire duquel j'ai pu travailler près de deux ans, y recevant les remarquables leçons techniques de son exemple bienveillant.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BRETIN

Professeur de Matière médicale

Qui m'a bien souvent aidé de son grand savoir et de sa délicate bonté, et auquel je garderai une reconnaissance si profonde.

A MES MAÎTRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
(1920-1922, 1923-1926)

DE L'ÉCOLE DE PHARMACIE DE GRENOBLE (1922-23)

DE L'INSTITUT BACTÉRIOLOGIQUE DE LYON (1924-25)

DES HÔPITAUX DE LYON (1923-1926).

A L'INTERNAT EN PHARMACIE DES HÔPITAUX DE LYON

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'OXYDIMORPHINE

Introduction

La découverte du principal alcaloïde de l'opium, la morphine, a été attribuée par certains auteurs à SEGUIN, par d'autres à SERTUERNER. En fait, comme le rappelle LEROUX (8), c'est incontestablement DEROSNE qui l'a isolée le premier. SEGUIN l'a retrouvée, reconnaissant la nature alcaline de cette « substance végétale cristallisable ». A peu près à la même époque (1806), SERTUERNER en fit une étude plus complète et lui donna son nom actuel ; le grand mérite de ce chimiste est surtout de l'avoir caractérisée nettement comme alcali végétal et d'avoir rapproché sa nature de celle de l'Ammoniaque.

Puis bientôt furent découverts les autres alcaloïdes de l'opium : la narcotine, la codéine (ROBIQUET), la narcéine (PELLETIER), la thébaïne (THIBOUMÉRY et PELLETIER), la papavérine (MERCK), la laudanosine (HESSE), etc. C'est ainsi qu'en 1835 PELLETIER identifia la pseudomorphine.

Il est difficile de trouver sur ce dernier corps des renseignements précis et suffisamment nombreux. KOHN-ABREST (142) a particulièrement signalé ce fait. Nous nous sommes proposé de recueillir en une monographie tout ce qui a été publié au sujet de cet alcaloïde dérivé de la morphine par oxydation, en le vérifiant et le complétant autant qu'il nous serait possible de le faire.

PREMIERE PARTIE

La question de l'oxydimorphine

CHAPITRE PREMIER

Historique

En 1835, PELLETIER, dans un mémoire (9) paru au *Journal de Pharmacie et de Chimie*, annonce qu'il vient de découvrir dans l'opium un nouvel alcaloïde. Il écrit : C'est une substance « que j'ai obtenue de l'opium traité en fabrique, sans qu'il me soit possible de dire pourquoi, dans des circonstances qui me paraissent semblables, elle ne s'est présentée que trois fois. » Après en avoir donné les conditions d'obtention exactes et une analyse élémentaire complète — nettement différente de celle de la morphine, fait-il remarquer —, il propose de le dénommer *pseudo-*

morphine « parce que ce nouvel alcaloïde a les réactions colorées de la morphine : rouge sang par l'acide azotique et bleu intense par les persels de fer. »

Cette ressemblance pouvant avoir une très grande importance en toxicologie, il fait quelques essais physiologiques : « elle n'est pas vénéneuse », conclut-il, ce que MAGENDIE confirme aussitôt. Mais PELLETIER n'envisage pas les relations chimiques qui peuvent exister entre les deux alcaloïdes.

Le premier auteur qui se soit occupé de l'oxydation de la morphine est SCHUTZEMBERGER (10) ; en 1865, utilisant comme oxydant le nitrite d'argent, il obtient un seul dérivé d'oxydation, qu'il appelle *oxymorphine*. Mais dans tout son travail, rien n'indique qu'il ait connu les recherches de PELLETIER ; il ne se place pas du tout au point de vue chimie végétale, et ne prononce même pas le mot *opium*.

Puis HESSE (12) reprend les observations de PELLETIER. De 1867 à 1870, il étudie la question, la poussant plus à fond ; il conclut en disant que cette pseudo-morphine existe bien réellement dans l'*opium* et que, d'autre part, elle est identique à l'*oxymorphine* de SCHUTZEMBERGER. Voici donc le pont jeté entre : l'*opium* et ses alcaloïdes d'une part, les produits artificiels d'oxydation de la morphine d'autre part. Cette affirmation de HESSE est d'autant plus importante à noter que personne n'y reviendra plus.

Dans les années suivantes, l'oxydation de la morphine par des moyens divers est tentée par de nombreux chimistes ; de 1870 à 1880, s'échelonnent les travaux de MAYER (16), CHASTAING (20), MARCHAND (30),

NADLER (18), FLÜCKIGER (5), BARTH et WEIDEL (22), POLSTORFF (19). Nous rappellerons plus loin (chapitre II) les réactifs oxydants utilisés par ces auteurs.

En particulier, en 1880, POLSTORFF et BROCKMANN (19) utilisent comme agent d'oxydation le ferricyanure de K en milieu alcalin, à la suite des observations de KIEFFER qui avait remarqué depuis longtemps la facile oxydation de la morphine par les ferricyanures alcalins. Ces auteurs obtiennent ainsi un dérivé d'oxydation qu'ils appellent *oxydimorphine*; ils démontrent son identité avec l'oxymorphine de SCHUTZEMBERGER, puis avec celle de FLÜCKIGER, puis enfin avec le produit résultant de l'oxydation par l'air de la morphine en solution ammoniacale.

SCHUTZEMBERGER (11) répond immédiatement à ces travaux, en faisant remarquer que « les chiffres trouvés par POLSTORFF et BROCKMANN, dans l'analyse de leur oxydimorphine se rapportent mieux à la morphine elle-même qu'à un produit de transformation. Je ne pense pas, » ajoute-t-il, « que l'oxymorphine dont j'ai publié dans le temps les analyses puisse être identifiée avec la base isolée par ces deux auteurs. »

D'ailleurs MAYER (17) avait lui-même écrit que l'oxymorphine qu'il avait obtenue par l'acide nitreux ne lui semblait pas identique à celle de SCHUTZEMBERGER.

Les conclusions de POLSTORFF infirmant nettement celles de HESSE, celui-ci défend en 1885-1886 (13, 14, 15, surtout 23) ses premières conclusions. Pour lui comme pour SCHUTZEMBERGER, la pseudomorphine ou oxymorphine dérive d'une seule molécule de morphi-

ne et doit par suite avoir une formule en C^{17} ; tandis que pour POLSTORFF et BROCKMANN deux molécules de morphine se fusionnent en s'oxydant, aussi appellent-ils leur dérivé *oxydimorphine*, avec un formule en C^{34} .

En 1886 DONATH (24) publie des réactions colorées de l'alcaloïde isolé par HESSE ; mais, peut-être pour ne pas avoir à trancher le différend existant alors entre HESSE et POLSTORFF, il choisit un nom nouveau : *déhydromorphine* ; nom qui a l'inconvénient de trop ressembler à *dihydromorphine*, appellation que OLDENBERG (36), puis SKITA et FRANCK (37) donnent à un dérivé d'hydrogénation de la morphine.

Puis, dans une série de mémoires parus de 1880 à 1890, POLSTORFF (25) reprend la défense de ses conclusions contre celles de HESSE.

En 1891, s'appuyant sur l'étude d'une matière colorante dérivée de la morphine et de la codéine par condensation avec la nitrosodiméthylaniline, le Professeur CAZENEUVE (28) préfère donner au produit d'oxydation de la morphine la formule en C^{17} .

Cependant que tous ces chercheurs puis GRIMAU, CHASTAING, WRIGHT, KNORR, PSCHORR, VON GERICHTEN poursuivent leurs études sur la morphine, et que KNORR (26) résume tous leurs résultats en une formule rationnelle de constitution qui sera classique pendant longtemps, VIS (31), en 1894, donnait, sur la base de considérations théoriques une nouvelle formule de cet alcaloïde ; au cours de son travail, il était amené à envisager plus spécialement la for-

mule de l'oxydimorphine : mais il n'a publié qu'incomplètement ses résultats et ses conclusions.

Enfin en 1897 VON GERICHTEN (27) publie une longue étude intitulée « Relations de la morphine et de l'oxydimorphine ». Faisant une mise au point de tous les travaux publiés avant le sien, il conclut en disant que toutes les oxymorphines obtenues par ces différents auteurs sont les mêmes, et qu'elles exigent toutes la formule de POLSTORFF en C^{34} , où deux molécules de morphine se fusionnent par les carbones, après enlèvement d'un hydrogène dans chaque noyau. Il s'agit donc toujours d'une oxydation par *déshydrogénation*. Depuis ces travaux, aucun chimiste n'a émis de doute sur les conclusions de VON GERICHTEN ; d'après BOURQUELOT, « HESSE lui-même semble s'y être rallié ». Nous rappellerons plus loin la formule détaillée que posséderait ainsi l'oxydimorphine ou oxymorphine ou pseudomorphine.

En 1899, LOUBIOU (159) prépare de l'oxydimorphine par un procédé rapide; il utilise l'action sur la morphine de PbO^2 et particulièrement de l'eau oxygénée; il obtient de l'oxydimorphine avec un rendement moindre que par la méthode POLSTORFF au ferri-cyanure, mais le produit est alors pur du premier coup au lieu de nécessiter plusieurs jours de purification. Malheureusement la publication de LOUBIOU est fort imprécise et, du moins à notre connaissance, elle n'a jamais été complétée; ainsi nous ne savons pas quel est le mode opératoire que l'auteur a suivi dans ses expériences. Notons que LOUBIOU est le premier chimiste qui ait signalé la forme micrographi-

que des cristaux obtenus dans les procédés à l'eau oxygénée, forme reproduite dans sa publication par un dessin, et identique à celle que nous avons retrouvée dès nos premières recherches personnelles sur la question.

En 1902, BOUGAULT (117) oxyde la morphine à l'aide des ferments oxydants de certains champignons. C'est cette réaction que nous avons particulièrement étudiée par la suite.

En 1909, G. BERTRAND et MEYER (45) publient un très important mémoire sur la pseudomorphine; ils apportent une confirmation extrêmement solide au bien-fondé du choix de la formule en C^{34} . Ce travail représente l'ensemble de recherches le plus complet et le plus précis qui ait été publié sur les caractères de cet alcaloïde. Ces deux auteurs ont utilisé pour faire l'oxydation la méthode de POLSTORFF au ferri-cyanure en l'améliorant considérablement.

En 1911, après avoir essayé l'action sur la morphine de divers agents de condensation agissant par déshydrogénation — tel le $Fe^{2+} Cl^{-6}$ employé si heureusement par COUSIN et HÉRISSEY (121 et 122) pour le thymol et l'eugénol, — et n'ayant pas obtenu par cette méthode de résultats bien nets, DENIGÈS (34) utilise par la suite l'eau oxygénée en présence d'agents catalyseurs minéraux, en l'espèce le cyanure double de cuivre et de potassium.

En 1914, à l'occasion d'une discussion à l'ACADÉMIE DE MÉDECINE au sujet d'un remède secret utilisé comme analgésique et que son inventeur (144) présentait comme obtenu par l'action sur une solution de chlo-

rhydrate de morphine de ferments vivants comme ceux de la levure de bière, GRIMBERT et LECLÈRE (57) sont amenés à étudier l'oxydimorphine et à préciser ses réactions les plus importantes; ils rectifient la réaction colorée la plus connue, jusqu'à eux toujours reproduite fausse, et indiquent une réaction de précipitation, d'autant plus importante qu'elle est différentielle pour l'oxydimorphine et la morphine. Nous reviendrons avec attention sur leurs conclusions.

Enfin quelques faits ont été récemment signalés au sujet de la chimie de l'oxydimorphine. Ainsi NEVES SEMPAIO (133) aurait réussi le retour de l'oxydimorphine à la morphine par l'action du gaz sulfureux, d'après KOHN-ABREST (142); en réalité nous verrons plus loin, après avoir étudié dans la publication originale elle-même le mémoire de l'auteur portugais, ce qu'il faut en penser.

Les conclusions de cet historique rapide de l'oxydimorphine s'imposent : les connaissances sur ce corps sont fragmentaires et incomplètes, quelquefois contradictoires. Nous montrerons aussi, de plus, au chapitre III, que l'on fait trop souvent synonymes *oxydimorphine* et *produits d'oxydation de la morphine*, tandis qu'il y a une différence entre ces termes; et cette synonymie erronée a bien souvent compliqué la question.

CHAPITRE II

Les procédés d'oxydation utilisés pour l'oxydation de la morphine

Avant d'indiquer les voies que nous avons utilisées pour l'oxydation de la morphine dans nos recherches personnelles, il est intéressant de réunir tous les procédés qui ont été utilisés, dans ce but, par les chimistes précédemment nommés et quelques autres. En regard des noms propres sont simplement indiqués ceux du réactif :

SCHUTZEMBERGER (10) ...	Nitrite d'Argent.
MAYER (16)	1. Acide nitreux.
	2. Chlorure de chaux.
NADLER (18)	Oxyde de Cuivre Ammoniacal.
BARTH et WEIDEL (22) ...	Permanganate de K.
FLUCKIGER	id.
MARCHAND (30)	Bioxyde de Plomb.
CHASTAING (20)	Acide nitrique.

POLSTORFF (19 et 25) ...	Ferricyanure de K en milieu alcalin.
SONNTAG (40)	Brome, qui brome ou oxyde selon les conditions.
LOUBIOU (159)	Eau oxygénée, sans détail de technique.
DENIGÈS (34)	Eau oxygénée catalysée par du cyanure double de Cuivre et de potassium.
BERTRAND et MEYER (45).	Ferricyanure de Potassium (méthode de Polstorff améliorée).
BOURQUELOT (106) puis	Méthodes biochimiques, particulièrement par les ferments oxydants de champignons.
BOUGAULT (117)	
FREUND et SPEYER (35)..	Eau oxygénée à chaud.
CAUSSE (33)	Acide iodique.
SKRAUP et WIGMANN (32)	Solution Alcoolique de Potasse ou de Soude, ou solution de Soude dans de l'alcool amylique (amylate de Soude).

CHAPITRE III

Les produits d'oxydation de la morphine

La morphine est très oxydable; c'est là un de ses caractères essentiels et c'est sur cette propriété que sont basées, d'ailleurs, nombre de ses réactions colorées.

Or les conditions dans lesquelles elle peut être oxydée varient considérablement, depuis la lente action de l'oxygène de l'air quand les solutions aqueuses de ses sels sont légèrement alcalines, jusqu'à l'oxydation brutale par NO^3H fumant ou le perhydrol bouillant. Il est évident que les produits qui peuvent résulter de cette oxydation si variable sont eux-mêmes variables.

Dès que le caractère phénolique de l'un des hydroxyles de la morphine fut mis en évidence par GRIMAU, puis par CHASTAING qui prépara des morphinates alcalins et alcalinoterreux, CHASTAING (20) étudia la facile oxydation de ce phénol. Avec de

l'acide nitrique étendu, il transforma la morphine en acide bibasique $C^{10} H^9 NO^9$ qui, soumis à l'action de NO^3H fumant donna de l'acide picrique. Mais cette réaction était trop violente et ne pouvait mettre en évidence dans la molécule morphine que l'existence d'un noyau benzénique.

L'acide iodique (CAUSSE, 33) attaque lui aussi profondément la molécule.

Le brome (SONNTAG, 40) oxyde ou brome selon les conditions.

L'eau oxygénée à chaud (FREUND et SPEYER, 35) décompose la molécule de la morphine en donnant, non pas des dérivés d'oxydation, mais des amino-oxydes; nous verrons que c'est très probablement ce qui se passe aussi dans la réaction de NEVES SEMPAIO. Nous avons nous-mêmes publié (158) des expériences de M. le Professeur LEULIER à ce sujet (voir p. 29).

Mais enfin, ces cas d'oxydation par des oxydants trop violents étant mis à part, l'oxydation ménagée de la morphine donne toujours naissance à un certain nombre de dérivés d'oxydation parmi lesquels un est particulièrement intéressant; il est doué de propriétés — surtout ses solubilités très faibles et ses réactions colorées — qui en font non seulement une espèce chimique bien caractérisée, mais encore un produit facile à isoler; du reste c'est lui qui domine parmi les produits de la réaction oxydante lorsque l'oxydant employé est suffisamment doux, ferricyanure de K par exemple. Ce corps est la pseudomorphine de PELLETIER et de HESSE, l'oxymorphine de SCHUTZEMBERGER, l'oxydimorphine de POLSTORFF.

Si ce corps est surtout caractérisé au premier abord par ses solubilités manifestement très faibles dans les habituels dissolvants des alcaloïdes, la plupart des dérivés connexes d'oxydation de la morphine sont caractérisés par leur coloration rougeâtre; ils sont très certainement identiques aux produits, peut-être à type quinonique, sur lesquels DENIGÈS a construit (53) sa réaction de la morphine avec $\text{SO}^4\text{Cu} + \text{H}_2\text{O}^2$.

Dans toute oxydation de la morphine ces dérivés rouges se produisent toujours; et c'est pour cela que les meilleurs procédés de préparation de l'oxydimorphine dépassent difficilement un rendement de 80 %; encore faut-il remarquer que G. BERTRAND et MEYER, lorsqu'il notent un rendement de 82 %, indiquent qu'il y a dans le produit brut composant ces 82 % une partie pure et une partie « beaucoup moins pure »; celle-ci est évidemment formée de produits rougeâtres d'oxydation supérieure qui ont été entraînés.

L'oxydimorphine qui nous intéresse, semble donc n'être qu'une étape intermédiaire dans une série d'états ou de stades successifs d'oxydation.

D'ailleurs plus les oxydations sont lentes, plus les rendements en oxydimorphine sont faibles et les teintes rouges marquées; il nous est arrivé souvent que, dans une catalyse au Cuivre, en laissant en contact le précipité d'oxydimorphine brute avec les eaux mères réactionnelles pendant 24 ou 48 heures, le précipité ait disparu pour faire place à une coloration rouge intense; dans les opérations au ferricyanure, nous avons été plusieurs fois frappé par ce fait que

plus le contact est long entre le ferricyanure alcalin et la solution de sel de morphine avant que l'on alcalinise le milieu, plus la teinte rouge finale est marquée et le rendement en oxydimorphine vraie faible.

Notons que les oxydations biologiques semblent se conduire différemment, donnant extrêmement peu — quelque fois pas du tout — de dérivés rouges; tout se passe comme si la réaction s'arrêtait plus longtemps et plus solidement au stade oxydimorphine.

Tout ceci étant dit, il est donc nettement établi que : l'oxydation de la morphine est susceptible de donner naissance à plusieurs corps, parmi lesquels il en a un, bien individualisé, qui nous occupera dans cette étude. C'est un produit de condensation de la morphine, de formule $C^{34} H^{36} N^2 O^6$. Et, comme l'a bien dit LEROUX (8) : « C'est vraisemblablement à cette aptitude de la morphine à se condenser que l'on doit attribuer le peu de résultats fournis par l'emploi des méthodes d'oxydation pour l'étude de la constitution de cet alcaloïde », tandis que l'étude des éthers a été si fertile en constatations.

Etant entendu que c'est ce corps bien individualisé que nous étudions, comment faut-il le dénommer? Il y a là, comme nous l'avons noté plus haut dans l'historique de la question, une assez importante synonymie qu'il importe dès l'abord d'éclaircir et de simplifier.

1° *Pseudomorphine*. C'est le nom que PELLETIER donne au nouvel alcaloïde qu'il a retiré de l'opium; les auteurs de chimie végétale l'utilisent lorsqu'ils indiquent la liste de tous les alcaloïdes de l'opium.

BERTRAND et MEYER (45) l'emploient seul pour le corps produit artificiellement par oxydation de la morphine. Pour LEWIN-POUCHET (124) c'est le synonyme d'oxydimorphine. Quant à BOUGAULT (117), il le donne comme synonyme exact de tous les autres noms. Mais DENIGÈS le critique fortement, disant avec raison que « c'est le plus impropre de tous les synonymes » qui servent à désigner ce corps. Il est évident, en effet, que ce préfixe « pseudo » a beaucoup moins de raisons d'être depuis que le parallèle entre les deux alcaloïdes a été poussé plus loin que ne l'avait fait PELLETIER (voir ci-dessus, p. 12).

Notons cependant que ce mot « pseudomorphine » a l'avantage de ne préjuger en rien de la formule moléculaire de la substance par rapport à la morphine, ce qui est un avantage incontestable pendant les recherches.

2° *Oxymorphine*. C'est là le nom donné par SCHUTZEMBERGER à son produit d'oxydation artificielle de la morphine. Il a l'inconvénient d'avoir été employé par FREUND et SPEYER dans un autre sens pour désigner leur aminooxyde de morphine.

3° *Déhydromorphine*, utilisé par DONATH (24) a l'inconvénient que nous avons déjà signalé (voir plus haut, p. 14).

4° *Dioxymorphine*, a été appliqué par quelques auteurs, particulièrement SKRAUP et WIGMANN (32) à un produit qui semble bien être une oxymorphine d'après ABDERHALDEN (3, page 270).

5° *Oxydimorphine* enfin, qui est le nom de POLS-

TORFF et VON GERICHTEN, nous semble être le meilleur nom pour désigner cette substance, étant donné l'importance des travaux de ces auteurs sur la question; pour BOUGAULT c'est un synonyme exact de toutes les autres dénominations. Aussi est-ce l'appellation que nous avons adoptée dans tout ce travail.

DEUXIÈME PARTIE

Généralités sur les procédés d'oxydation que nous avons utilisés

CHAPITRE IV

Procédés chimiques

Au cours de nos recherches et de nos essais comparatifs, nous avons utilisé comme méthodes générales d'oxydation : 1° l'eau oxygénée; 2° le ferricyanure de K en milieu alcalin; 3° les enzymes oxydants des champignons.

Nous allons exposer l'étude générale de ces méthodes et des réactifs employés, avec les modes opératoires qui ont été proposés. Nous exposerons dans une troisième partie les observations que nous avons pu faire sur leur emploi et les modifications que nous

avons essayé de leur apporter pour améliorer leur commodité, leur rapidité ou leurs rendements.

1^o Eau oxygénée, avec catalyse

L'eau oxygénée a été appliquée à l'oxydation de la morphine pour la première fois, à notre connaissance, par FREUND et SPEYER (35); ils faisaient agir sur de la morphine basique de l' H_2O_2 à 30 % (100 volumes), par digestion au B. M. pendant longtemps; quand la transformation était complète et qu'il ne restait plus trace de l'alcaloïde, ils purifiaient le produit par cristallisation dans l'alcool à 50°. Le corps ainsi obtenu, qu'ils dénommaient « oxymorphine », est en cristaux prismatiques fusibles à 274-275°, peu solubles dans l'eau et l'alcool, insolubles dans les autres dissolvants.

Mais ce n'est pas du tout là le même produit que l'oxydimorphine vraie; il ne présente en effet plus du tout les propriétés des alcaloïdes; les auteurs signalent d'ailleurs eux-mêmes que le résultat de cette réaction est un aminooxyde: il en a la propriété caractéristique puisqu'il régénère la morphine par l'action prolongée du gaz sulfureux.

Ce n'est même pas un aminooxyde pur que l'on obtient par ce procédé. POLONOWSKY (7), reprenant récemment l'étude des aminooxydes d'alcaloïdes dit en effet que la morphine, « cependant décrite comme donnant un aminooxyde avec un rendement théorique, subit sous l'action prolongée de H_2O_2 des alté-

rations profondes dues à des oxydations secondaires ».

Donc : dans l'action prolongée et à chaud de l' H_2O_2 concentrée sur la morphine prend naissance un mélange de corps dont une partie est formée d'aminooxyde de morphine, et qui, de toute façon, ne contient pas d'oxydimorphine; résultat qu'il nous importe de noter, car nous verrons plus loin la place qu'il aura dans l'étude critique du travail de NEVES SEMPAIO.

L'eau oxygénée peut donner les mêmes résultats à froid si son action est suffisamment prolongée. Nous avons publié (158) en 1925 des expériences de M. le Professeur LEULIER à ce sujet : si on abandonne pendant 2 mois 1/2 environ (exactement 82 jours) à la température du laboratoire et en vase couvert un mélange :

Chlorhydrate de morphine	2 grs
Acide azotique officinal	50 grs
Eau oxygénée officinale	100 grs

on constate qu'au bout de ce temps le liquide, neutralisé par CO_3NaH ne précipite plus par le réactif de TANRET : il n'y a plus trace de corps alcaloïdique.

L'oxydation de la morphine par l'eau oxygénée ne peut donner naissance à de l'oxydimorphine vraie que si l'action oxydante est assez ménagée; c'est en particulier ce qu'on réalise à froid par H_2O_2 additionnée d'un catalyseur minéral de décomposition.

LOUBIOU (159) est, croyons-nous, le premier auteur qui ait signalé ce procédé. Mais nous ne connaissons pas sa technique opératoire. Dans son mémoire original il écrit : « Je fus amené ainsi à étudier l'action

sur la morphine de divers oxydants, et particulièrement de l'eau oxygénée et du bioxyde de plomb. Je fus assez heureux pour obtenir avec l'eau oxygénée un produit très blanc et très bien cristallisé, comme le prouve la photographie (jointe au mémoire), et répondant absolument par ses caractères à l'oxydimorphine de POLSTORFF et BROCKMANN. Le rendement par ce nouveau procédé, que je me propose de décrire prochainement, est moindre qu'avec le ferri-cyanure, mais le produit s'obtient pur du premier coup. » Or nous n'avons pu trouver aucune autre publication de l'auteur, malgré toutes nos recherches. Peut-être d'ailleurs ce mode opératoire était-il semblable à celui que DENIGÈS a utilisé, et publié (34) en 1911, pour la « Préparation de la pseudomorphine par catalyse minérale ». Nous nous sommes beaucoup servi de cette dernière publication, car ce sont là les seules techniques qui, à notre connaissance, aient employé l'eau oxygénée pour oxyder la morphine.

PRÉPARATION DE L'OXYDIMORPHINE PAR CATALYSE
MINÉRALE, technique DENIGÈS

« On dissout à chaud 5 grs de Ch^{te} de morphine dans 200 cc. d'eau et on laisse refroidir; on ajoute 20 cc. d'eau oxygénée titrant 10 à 12 volumes sensiblement neutre ou tout au moins dont l'acidité ne dépasse pas celle d'une solution centinormale. On verse ensuite dans le liquide un mélange, *préparé à l'avance*, de 10 cc. d'une solution de SO^4Cu à 4 % et d'une quantité d'une solution de KCN équivalente à

NO^3Ag N/10 suffisante (il en faut 30 cc. environ) pour décolorer strictement la liqueur cuivrique. La solution de KCN sera faite dans l'eau, avec du KCN de bonne qualité, titrant au moins 90 % de sel pur, et sans addition d'alcali. On l'amènera au titre N/10 avec le NO^3Ag de ce titre, en présence de KI et en milieu ammoniacal. On agite pour mélanger et on observe la production d'un trouble presque dès le début de l'opération. En moins d'une minute il s'accroît nettement, puis augmente de plus en plus. Le précipité formé, d'abord colloïdal, s'agglomère au bout de 3 ou 4 minutes; puis, quelques autres minutes après, il se dégage assez vivement de l'oxygène comme si un produit d'addition, intermédiaire, venait à se décomposer brusquement. A ce moment le mélange, primitivement jaunâtre devient plus rouge, puis le précipité se tasse et paraît cristallin. Si on l'examine au microscope, on le trouve formé de cristaux tabulaires. Après une heure on filtre, on lave le précipité d'abord à l'eau froide, puis à l'alcool et enfin à l'éther et on le fait sécher, sur le filtre même, au-dessous de 100° .

« On obtient ainsi un poids d'oxydimorphine représentant 20 à 25 % de celui du Ch^{te} de morphine mis en œuvre. Le produit brut, quoiqu'un peu jaunâtre, est suffisamment pur pour servir de réactif ou pour permettre de constater les principales propriétés de l'alcaloïde. Pour le purifier, on en dissout à chaud, dans un ballon, 1 gr. dans 100 à 120 cc. d'ammoniaque à 22° Baumé. Quand la dissolution est complète on ajoute 5 à 6 grs de noir animal lavé, on

porte à l'ébullition, on filtre et on lave le noir avec un peu d'eau. Les liquides sont évaporés au B. M. à un petit volume, dans une capsule de porcelaine ou mieux dans un ballon sous pression réduite. On obtient alors l'alcaloïde cherché. »

2° Ferricyanure de K en milieu alcalin

Le ferricyanure de K, ou prussiate rouge, est un oxydant, particulièrement en milieu alcalin. D'après WÜRTZ (5), BOUDAULT le premier avait remarqué que la solution de ferricyanure se transforme partiellement en ferrocyanure lorsqu'on la soumet à une ébullition prolongée avec de la potasse et que la réduction s'accomplit facilement sur toute la masse lorsqu'on ajoute au mélange un corps réducteur, comme le sucre de raisin. KIEFFER constata que la morphine réduit le ferricyanure puisqu'un mélange de ces deux corps en solution aqueuse bleuit le Fe^2Cl^6 . Ces propriétés oxydantes des ferricyanures furent d'ailleurs étudiées plus tard par BONG (155), par KASSNER (156), par ETARD (157).

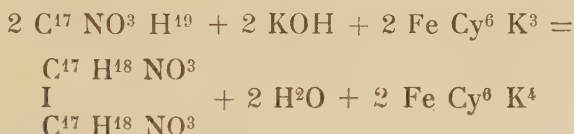
Dès 1880 POLSTORFF a employé le ferricyanure de K pour oxyder la morphine, reprenant ainsi l'observation de KIEFFER. Ses mémoires (19, 25) ne contiennent d'ailleurs qu'un mode opératoire fort incomplètement précisé; de plus le procédé est « laborieux et de petit rendement » (DENIGÈS, 34), et nécessite plusieurs jours pour conduire à un produit pur. DENIGÈS avait, dans son travail comparatif, suivi la technique originale de POLSTORFF, et non pas celle de BER-

TRAND et MEYER qu'il ne cite pas, quoique parue, en 1911, depuis deux ans.

En effet BERTRAND et MEYER (45) avaient donné en 1909 un mode opératoire dérivé de celui de POLS-TORFF, mais remarquablement mis au point. Nous l'avons utilisé, et indiquerons plus loin quelques modifications qu'il nous a semblé avantageux d'y apporter.

PRÉPARATION DE L'OXYDIMORPHINE, technique BERTRAND et MEYER (45).

L'oxydation se fait par le ferricyanure de K en solution alcaline, la réaction ayant lieu suivant l'équation.



« De la morphine bien pulvérisée est introduite dans un ballon avec un peu d'eau, et l'on ajoute lentement, en agitant bien et en chauffant au B.-M., un petit excès de lessive normale. Peu de temps après la dernière addition d'alcali, toute la morphine est dissoute. Dans la solution filtrée et refroidie, on verse alors, peu à peu, une solution concentrée de ferricyanure de K en quantité calculée d'après l'équation ci-dessus, en même temps qu'on fait passer dans le liquide un courant de CO^2 . Le précipité jaune obtenu dans ces conditions est lavé, d'abord à l'eau froide, puis à l'alcool, et finalement chauffé avec de l'eau rendue légèrement alcaline par quelques gouttes d'une solution de CO^3Na^2 . Après ce traitement on

obtient, par essorage, un produit blanc qui est lavé encore une fois à l'eau froide. La pseudomorphine brute ainsi obtenue est broyée au mortier avec un peu d'eau et la pâte est jetée, par petites portions, dans une quantité suffisante d'eau chaude à laquelle on ajoute, en plusieurs fois, la quantité calculée d'HCl (2 HCl pour $(C^{17}H^{18}NO^3)^2$). On chauffe jusqu'à dissolution complète, on filtre; puis, après refroidissement la solution est versée dans deux fois son volume d'ammoniaque à 22° Baumé. Il se forme un précipité qui se redissout aussitôt et l'on a finalement une solution limpide rouge brun. En concentrant par distillation dans le vide, la pseudomorphine se précipite à nouveau sous forme de cristaux blancs. Lorsque ceux-ci sont devenus assez abondants, on les essore, on les lave à l'eau et on les sèche à l'étuve à + 30°.

« L'eau mère évaporée donne plusieurs fractions nouvelles de précipité qui sont en général moins pures, et qu'il faut redissoudre encore une fois dans l'HCl et recristalliser avec NH^3 . On obtient de la sorte un rendement de 82 % environ. »

3° Procédés biologiques

L'un de nos buts était, dès le début de nos recherches, de faire une étude la plus complète possible des ferments oxydants de champignons, particulièrement quant à leur composition chimique et aux rapports que celle-ci pouvait présenter avec leurs pouvoirs oxydasiques. Mais nous n'avons pas pu l'at-

teindre, ni même essayer de l'atteindre, toutes nos récoltes mycologiques en 1925 et 1926 ayant été, à cause des conditions climatériques défavorables, très mauvaises; nous avons fait cependant notre possible pour nous assurer, en plus, le concours de nombreux mycologues de la Société Linnéenne de Lyon, particulièrement M. POUCHET auquel nous devons tant de remerciements. Nous réserverons tout le chapitre suivant à l'étude des oxydases fongiques, en y notant les observations fragmentaires que nous avons pu faire personnellement sur la nature de ces réactifs et leurs propriétés.

Rappelons que l'oxydation de la morphine par d'autres réactifs biologiques a été tentée. C'est ainsi que BOURQUELOT et MARCHADIER (118), puis FIRBAS (120) ont utilisé l'oxydase de la gomme arabique.

Signalons aussi qu'en 1914 avait été présenté à l'ACADÉMIE DE MÉDECINE (144) comme analgésique nouveau, ayant les avantages de la morphine sans en avoir les inconvénients, un produit qui aurait été obtenu, d'après son auteur, « en faisant agir sur une solution de chlorhydrate de morphine, des ferments vivants comme ceux de la levure de bière », la morphine se trouvant ainsi transformée, selon lui, en un corps cristallisable, moins toxique que cet alcaloïde. Ce corps, d'après M. le Professeur POUCHET — qui d'ailleurs n'avait fait qu'en commencer l'examen, paraissait se rapprocher de l'oxydimorphine. Il y eut à ce sujet une grande discussion à l'Académie de Médecine (144 et 145); et, comme le fit remarquer BOURQUELOT au cours de cette discussion : « Si la

levure de bière a réellement sur la morphine les résultats dont on nous a parlé (au sujet de ce remède secret), il faudrait admettre que le laudanum de ROUSSEAU possède des propriétés que ne possèdent ni le laudanum de SYDENHAM ni les autres préparations d'opium, ce qui n'a pas encore été observé par les thérapeutes. » D'ailleurs nous reparlerons (v. chapitre X) du laudanum de ROUSSEAU.

CHAPITRE V

Etude spéciale des ferments oxydants de Champignons avec quelques notes personnelles (nature, dosage comp. chimique)

ENZYMES VÉGÉTAUX OXYDANTS. — Cette question a provoqué depuis une trentaine d'années un très grand nombre de travaux, et bien des hypothèses ont pu être émises concernant la nature, le mode d'action et le rôle de ces ferments solubles oxydants directs ou oxydases. Toutes ces recherches ont été remarquablement résumées, puis analysées et synthétisées dans la belle thèse de M^{lle} BARRIER (82).

OXYDASES DES CHAMPIGNONS. — Ce sont celles dont nous nous sommes particulièrement servi. BERTRAND et BOURQUELOT (93, 103) ont constaté combien les oxydases sont répandues dans le monde fongique ; et en 1906 BOURQUELOT (107) pouvait en proposer l'emploi comme réactifs oxydants de laboratoire, après avoir constaté (106) leur action sur un certain

nombre de produits chimiques et de médicaments; ce grand savant pouvait même en 1909 (108) envisager un processus général d'oxydation par les ferments oxydants.

RÉACTIFS DÉTECTEURS DES OXYDASES FONGIQUES. — On peut utiliser dans ce but tous les réactifs des oxydases. Mais, comme FLEURY l'a signalé dans sa thèse (86), un certain nombre (leucodérivés, phénalpthaline de KASTLE et SHEED, R. de ROHMANN et SPITZER, benzidine, R. de DENIGÈS à l'acétate de benzidine) sont beaucoup trop sensibles aux moindres influences oxydantes; ils manquent vraiment trop de spécificité. Nous nous sommes servi de la Teinture de Gaïac plus ou moins modifiée (voir plus bas) et de la solution aqueuse à 2 % de Gaïacol cristallisé. Le réactif au Pyramidon (solution aqueuse ou alcoolique) a l'inconvénient bien connu de la fugacité de la coloration violette obtenue.

TEINTURE DE GAÏAC. — Étudiée par G. BERTRAND (111), par SCHAR (113) puis par DOEBNER (112), elle a été utilisée par G. BERTRAND et par BOURQUELOT dans leurs recherches (93, 103). Elle peut être utilisée le plus simplement et le plus rapidement possible par simple application de quelques gouttes sur la section que l'on vient de faire dans la partie du champignon étudiée. Nous l'avons continuellement utilisée; l'avantage est notable, tant en rapidité qu'en sensibilité, à ce que la teinture soit vraiment récente; sa conservation est bien meilleure si l'on emploie, comme nous l'avons presque toujours fait, de la résine de Gaïac

purifiée par le procédé de POIROT (114); mais il ne faut pas utiliser la technique à la pyridine de cet auteur; la pyridine, si elle favorise les réactions colorées dues à des peroxydases où à des catalases (R. de POIROT (114) pour le cuivre, R. de GRIMBERT (154) pour le sang), gêne au contraire beaucoup celles qui sont dues à des oxydases directes.

GAÏACOL CRISTALLISÉ, *en solution aqueuse à 2 %*. — Rigoureusement incolore, c'est là un excellent réactif qui a été proposé par BOURQUELOT (109). Nous l'avons toujours employé concurremment à la R. au Gaïac; la tétragaïaquinone se forme un peu plus lentement que le bleu de Gaïac; mais par contre, le réactif a le très grand avantage de ne pas « vieillir », restant très longtemps identique à lui-même; et s'il s'altère, il se signale de lui-même à l'attention par le précipité rose qu'il contient alors.

ESPÈCES FONGIQUES UTILISÉES. — BOURQUELOT a montré (103) l'avantage qu'il y a à n'employer que *Russula delica* Vaill. à cause de sa richesse en ferment et de l'absence de chromogènes, ou, à la rigueur, *Lactarius velutinus* Bert. et *Lactarius vellereus* Fr., ainsi que *Lactarius piperatus* Scop., un peu moins riches. Toutes nos recherches ont été faites avec ces 4 espèces, surtout *L. piperatus* que seul nous avons pu avoir dans la région lyonnaise en quelque quantité pendant les saisons 1925 et 1926. J'ai fait quelques essais avec *Russ. cyanoxantha*, *Russ. lutea*, *Russ. ochracea* qui m'ont toujours donné des résultats identiques quoique avec un pouvoir oxydant bien plus faible.

COUSIN et HÉRISSEY (121) avaient essayé *Lact. controversus*, puis l'abandonnèrent. J'ai eu l'occasion d'en ramasser un lot important, dûment identifié, et qui était totalement sans activité oxydasique (Bois de MIONNAY, Ain). D'ailleurs cette espèce ne se trouve pas dans les tableaux donnés par BOURQUELOT comme champignon à oxydases.

Je n'ai essayé aucun des mycéliums d'hyménomycètes dans lesquels LUTZ (143) a trouvé et étudié des ferments oxydants.

Lorsque j'ai pu trouver des *Russ. delica*, var. *chloroides*, elles se sont toujours montré comme tout particulièrement riches en ferments oxydants.

LOCALISATION ET INFLUENCE DE L'ÂGE DU CHAMPIGNON.
— « Le ferment oxydant apparaît parfois au cours du développement du champignon; jeune, une espèce peut n'en pas contenir, alors qu'à une période plus avancée de sa vie elle en renfermera... (D'autre part) certaines portions du champignon peuvent en être totalement dépourvues. » (Mlle BARRIER, thèse, p. 113). Nous n'avons jamais observé ces faits pour *Russula delica* et les trois espèces de *Lactarius* utilisées; tous les lots étaient essayés par le Gaïac, le Gaïacol et le Pyramidon, les individus étant éprouvés un par un; nous avons toujours noté dans les champignons, quel que soit leur âge, une répartition sensiblement égale de l'oxydase : quelquefois cependant, surtout chez les sujets très jeunes de *Russ. del.* var. *chloroides* le tissu du chapeau donne des réactions encore plus intenses que les lames. Des champignons très

piqués de vers ou même pourris donnent presque toujours de belles réactions oxydasiques. Notons cependant que pour la morphine nous n'avons utilisé que des champignons en excellent état.

DOSAGE DES POUVOIRS OXYDANTS. — Nous avons pensé tout d'abord à faire des essais d'appréciation quantitative du pouvoir oxydasique de nos champignons et de leurs préparations telles que nous les utilisions dans nos recherches, et nous songions à recourir à la méthode de FLEURY (85); mais il est évident qu'une telle méthode, bonne pour l'étude d'un ferment unique donnerait des résultats très discutables avec un mélange de ferments complexe comme nos oxydases de champignons. Et de plus nous aurions des résultats « par rapport au gaïacol » tandis que nous sommes intéressés par « les résultats par rapport à la morphine ».

Remarque. — Nous noterons cependant ici quelques observations que nous avons eu l'occasion de faire au cours de nos premiers essais pour estimer l'activité fermentaire de nos champignons par la méthode de FLEURY; elles pourraient servir de point de départ à quelques recherches nouvelles; que nous avons l'intention de poursuivre si nos récoltes de matière première nous l'avaient permis.

FLEURY utilise la dissolution dans le chloroforme de la tétragaïacoquinone produite par oxydation du Gaïacol en solution aqueuse à 2 %, avec colorimétrie de la teinte obtenue par comparaison avec des solutions titrées d'iode; (BOURQUELOT avait fait (thèse

FLEURY, p. 24), des observations très exactes sur la formation du précipité). La méthode est délicate lorsque le liquide surnageant le chloroforme est trouble, c'est-à-dire quand il y a — selon FLEURY, p. 26 — trop de Gaïacol, l'excès de celui-ci se combinant à la tétragaïacoquinone pour donner un produit insoluble.

Nous avons essayé d'autres liquides extractifs ; l'alcool amylique entre autres nous semble susceptible de donner des résultats intéressants : il se sépare facilement, sans trace d'émulsion, après avoir dissous tout le précipité, laissant la couche aqueuse complètement décolorée et limpide ; de plus la décoloration de la solution amylique ne semble pas plus rapide que celle de la solution dans le CHCl_3 . L'odeur du produit est peu importante, car on n'en emploie que de petites quantités.

Mais un autre solvant qui nous semble beaucoup plus intéressant est l'acétone. Ajoutée à volume égal à la liqueur où se fait la réaction oxydasique, elle s'y mêle, ralentit un peu l'oxydation, mais ne la gêne pas — surtout ne la « bloque » pas, — dissout la tétragaïacoquinone en une teinte parfaitement comparable à des solutions d'iode, et ayant un maximum suffisamment stable pour rendre pratique dans de bonnes conditions un dosage colorimétrique.

CONSTITUTION DU FERMENT. — Il y a une quinzaine d'années on ne connaissait qu'un ferment oxydant, la laccase, et la première note publiée par G. BERTRAND et BOURQUELOT (109 *bis*) à ce sujet est intitu-

lée : « La laccase dans les champignons ». Mais bientôt ces auteurs constataient que le ferment oxydant des champignons présentait des propriétés oxydantes que n'a pas la laccase. Et après quelques nouvelles recherches G. BERTRAND était amené à créer le mot « tyrosinase ». (*Bull. Soc. Chim.*, 1896, XV-XVI, p. 689 et 793). Quelques années plus tard, BOURQUELOT (108) écrivait : « Peut-être après tout l'oxydase qui agit sur la morphine est-elle encore un autre ferment, une morphinase ». En 1910, WOLFF (83) signalait dans le suc de *Russ. delica* l'existence d'une troisième oxydase et, en 1926, le même auteur faisait connaître (84) qu'il existe « dans certains champignons une oxydase qui n'a pas encore été signalée. »

Aussi Mlle BARRIER avait-elle raison d'écrire (82) :

« Il y a donc tout lieu de penser qu'on ne connaît pas encore toutes les oxydases qui constituent le ferment oxydant des champignons » ; c'est ce que BOURQUELOT avait ainsi exprimé : « Le suc de champignon, dont nous nous servons, est un produit complexe... Cette complexité des produits d'origine organique en ce qui concerne les ferments solubles qu'ils peuvent renfermer nous oblige donc à être prudents dans la dénomination de ces derniers, et surtout dans leurs attributions. C'est pour cela... que, mes élèves et moi, nous avons toujours employé les désignations *Suc de Russule*, *Suc de champignons*, *Gomme arabique*, etc., désignations provisoires sans doute mais qui, en donnant l'origine exacte du produit employé, ne préjugent pas du ferment oxydant qui intervient en réalité. »

Notons en passant qu'ABDERHALDEN (3) a reproduit le mot *morphinase* créé par BOURQUELOT (voir précédemment) avec, pour description : « Ferment existant dans le suc de *Russ. delica* et qui transforme la morphine en pseudomorphine. L'existence effective de cette enzyme particulière n'est aucunement établie de façon sûre. » Eu réalité ce mot *morphinase* représentait, pour BOURQUELOT dont nous avons rappelé précédemment la phrase à ce sujet, plus une idée qu'une individualité biochimique.

Dans les « Sucs de champignons » il y a d'ailleurs encore d'autres actions complexes. Les actions oxydasiques y sont accompagnées d'actions peroxydasiques, difficiles cependant à étudier à cause de l'action nocive de l'eau oxygénée sur les ferments; il semble aussi y avoir des actions catalasiques. Nous avons constaté que si on ajoute 1 goutte de Suc d'atmolyse de *Lact. piperatus* à 2 cc. de pyramidon aqueux on a la coloration violette classique, apparaissant rapidement et retombée à zéro en quelques minutes; si dans une autre série d'essais on ajoute 3 gouttes d'H₂O₂ off. à 2 cc. de sol. de pyramidon, puis 1 goutte du même suc, il y a formation un peu plus lente d'une coloration violette qui monte à un maximum beaucoup plus foncé et s'y maintient, beaucoup plus stable, au moins une demi-heure avant de disparaître; pendant toute la durée de la réaction il y a un dégagement continu de bulles très fines, et c'est quand ce dégagement cesse que la coloration commence à diminuer; si d'autre part aux tubes de la première série d'essais, complètement décolorés,

on ajoute 2 gouttes d'H²O² off., la teinte violette réapparaît et tout se passe alors exactement comme dans la deuxième série : maximum violet de grande intensité et fort stable, dégagement de bulles gazeuses fines, enfin chute de la coloration commençant au bout d'une demi-heure environ.

On a d'ailleurs pu se demander, étant donnés tous les caractères communs qui résultent du parallèle entre oxydases et peroxydases, si « la distinction établie entre elles au point de vue du mécanisme de leur action ne repose pas (simplement) sur une observation insuffisante, ne mettant en lumière qu'un côté de ce mécanisme. Une observation plus « fine » des réactions oxydasiques permettra peut-être de réduire à un seul les deux groupes de diastases oxydantes primitivement établis. » (M^{lle} BARRIER, thèse, p. 137.)

COMPOSITION CHIMIQUE. — Mlle BARRIER (82) a fort bien résumé toutes les théories que l'on a pu établir à ce sujet. Les récents travaux de HUGOUNENQ et LOISELEUR (100) montrent qu'« un élément métallique, engagé sur une micelle sans autre lien que la force d'adsorption se montre capable de provoquer des phénomènes diastasiques », et confirment, « s'il en est encore besoin, que le schéma des diastases se réduit à un ion actif, fixé par simple adsorption sur un squelette colloïdal inerte ».

Nous noterons plus loin les quelques essais que nous avons fait d'oxydases synthétiques à la gomme adragante et au manganèse dès 1925 (avant même d'avoir connaissance des travaux de TRILLAT) sans

d'ailleurs en avoir de résultats bien nets; il serait remarquablement intéressant d'étudier l'action sur la morphine du glycogène manganique d'HUGOUNENQ et LOISELEUR.

Nous n'avons pas pu étudier la composition des cendres de nos champignons. Les seules recherches de Manganèse dans les champignons qui aient été faites, à notre connaissance, se trouvent rapportées dans les mémoires de MAUMENÉ (95), GUÉRIN (96), PICHARD (97 et 98) et ASTRUC et JADIN (99). Aucune ne porte sur les espèces qui nous occupent; il serait particulièrement important de faire des dosages de Mn dans les espèces à fort pouvoir oxydasique, surtout nos *Russula* et *Lactarius*.

EXTRACTION DES FERMENTS OXYDANTS DE NOS CHAMPIGNONS. — Ils sont trop complexes pour que l'on puisse songer à les isoler à l'état de poudre-ferment. On les utilise en bloc, le plus généralement à l'état de macérations aqueuses, aqueuses chloroformiques ou glycérinées. Elles ne vont d'ailleurs pas sans quelques inconvénients, le chloroforme paralyse les actions oxydasiques, et cela d'une façon irrégulière, assez difficile à établir; la glycérine les ralentit beaucoup; de plus ces solutions extractives contiennent les constituants normaux des végétaux qui ont été solubles dans le liquide d'épuisement, et ces substances « n'assistent pas indifférentes à la réaction oxydasique », pouvant même « la modifier dans un sens insoupçonné » (Mlle BARRIER).

Aussi avons-nous essayé d'autres procédés d'extrac-

tion des enzymes des champignons, particulièrement le procédé d'exolyse à l'éther de BOURQUELOT (108), dérivé de l'atmolyse de R. DUBOIS (89) et de la méthode de VON WITTICH (87). COUSIN et HÉRISSEY (121) cependant ont utilisé « le suc qui exsude lorsqu'on met en contact avec l'éther le *Lact. controversus* Fr. coupé en tranches minces » pour oxyder le thymol; mais ils ajoutent alors « la plus grande partie de nos recherches a d'ailleurs été effectuée en utilisant les macérations glycérinées de champignons ». Nous rappelons que le seul lot de *Lact. controversus* que nous ayons récolté était totalement dépourvu de pouvoir oxydasique, quoique composé uniquement de très beaux échantillons de tout âge. Nos sucres d'exolyse à l'éther de *Russ. delica* et *Lact. piperatus* nous ont toujours donné des résultats excellents; ce sont les réactifs, préparés à partir des champignons, les plus riches et les plus rapidement actifs.

Nous avons utilisé tour à tour, selon les essais que nous voulions faire :

1° Macérations aqueuses chloroformiques : triturer ensemble une partie (en poids) de champignon frais, une partie de sable lavé et cinq parties d'eau; laisser en contact 4 ou 5 heures. Filtrer sur filtre Chardin. Saturer de chloroforme par agitation.

2° Macérations glycérinées : réduire 1 partie (en poids) de Champignon frais en pâte avec une partie de sable lavé et x parties de glycérine. $x = 1$ pour BOUGAULT (117), 2 pour HÉRISSEY (110), 3 pour BOURQUELOT (105). Laisser macérer 1 heure. Soumettre à la presse. Filtrer sur Chardin et répartir en petits

flacons bouchés au liège; nous avons toujours utilisé $x = 3$; la filtration est cependant fort longue et demande plusieurs jours.

3° Sucs d'exolyse à l'éther. Nous les avons toujours préparés avec la technique indiquée par HÉRISSEY (110). Le champignon, frais, en bon état de conservation et bien exempt de larves, est découpé en fragments d'environ 1 cc³ que l'on introduit dans une ampoule à décantation de capacité convenable; on verse ensuite dans l'ampoule un volume d'éther égal au 1/5 environ du volume occupé par le Champignon. Il se fait rapidement une exsudation de suc qui se rassemble à la partie inférieure de l'ampoule d'où on l'extraît par soutirage. Nous le conservions alors en flacons de 60 cc³ neufs, bouchés au liège avec une deuxième fermeture formée d'un doigtier de caoutchouc, ou en ampoules de 20 cc³, scellées à la lampe avec quelques précautions à cause des vapeurs d'éther.

4° Nous n'avons jamais préparé de ferment solidifié par la méthode de BOURQUELOT (107) à la gomme arabique.

CONSERVATION DE CES RÉACTIFS. — Flacons et ampoules étaient placés dans des placards à l'abri de la lumière. Les essais d'activité faits de temps à autres avec Gaïac ou Gaïacol ainsi que les constatations effectuées au cours de nos essais d'oxydation de la morphine nous permettent de confirmer complètement les conclusions d'HÉRISSEY (110) à ce sujet. Nous avons eu entre autres, avec les Sucs d'Exolyse

à l'éther de *Russ. delica* et de *Lact. piperatus*, des réactifs oxydants qui, tous sauf un, se conservaient remarquablement et qui souvent, essayés au bout de 1 an, 1 an 1/2 et même 2 ans, avaient un pouvoir oxydant très sensiblement égal à celui qu'ils avaient au moment de leur préparation; la conservation des sucres en ampoules scellées pleines a été particulièrement parfaite. Dans la seule exception rencontrée, il s'agissait d'un flacon de 60 cc³ de Suc d'Exolyse de *Lact. piperatus* dont le pouvoir oxydasique avait, au bout de 6 mois, totalement disparu, probablement par suite de la présence dans le flacon d'une impureté nocive pour le ferment.

OXYDATIONS PRODUITES PAR LES FERMENTS « RÉACTIFS DE LABORATOIRE ». — BOURQUELOT (108) a rappelé tous les travaux effectués à ce sujet : BOURQUELOT et MARCHADIER (118) sur la vanilline et la morphine, LERAT (119) sur la vanilline, COUSIN et HÉRISSEY sur le thymol (121), l'eugénol (122) et l'isoeugénol (123), BOUGAULT (117) sur la morphine.

CAS PARTICULIER DE LA MORPHINE. — BOURQUELOT (106) cite la morphine parmi les alcaloïdes naturels qui sont oxydés par le ferment oxydant de *Russ. delica* et divers *Lactarius*. Il écrit alors : « On peut constater cette oxydation en opérant de la façon suivante : On fait dissoudre quelques décigrammes de morphine dans un mélange d'eau et d'alcool; on introduit la solution dans un flacon, après quoi on ajoute une quantité de solution de ferment assez faible pour que cette addition n'amène pas la précipita-

tion d'une partie de la morphine. Bientôt le liquide se colore en jaune foncé, et il se fait un précipité blanc jaunâtre. Dans une expérience portant sur 0 gr. 30 de morphine, le flacon étant disposé de façon à pouvoir mesurer la diminution de volume de l'air du flacon, j'ai constaté une diminution de volume de 19 cc³ en 4 jours, ce qui montre bien que la réaction observée est due à une oxydation. »

En 1902, BOUGAULT (117) reprend la question. Oxydant le chlorhydrate de morphine par du suc glyciné de *Russula delica*, il obtient un sel dont il isole la base : il montre ensuite qu'il y a identité manifeste (par l'étude des pouvoirs rotatoires) entre cette base et l'oxydimorphine au ferricyanure de POLSTORFF. Il complète son mémoire par des études sur les solubilités et les réactions colorées de l'alcaloïde; notons qu'il indique pour la première fois la réaction colorée à l'acide sulfurique formolé, sur laquelle nous aurons à revenir longuement.

PRÉPARATION DE L'OXYDIMORPHINE, technique de BOUGAULT. — On abandonne à l'air, dans un vase à large ouverture, simplement recouvert d'une feuille de papier, la solution :

Chlorhydrate de Morphine	2 gr.
Eau distillée	25 cc ³
Suc glyciné de Russule	100 cc ³

Au bout de 24 heures, le liquide est trouble et des cristaux microscopiques commencent à se déposer; au bout de 4 jours, le dépôt n'augmente plus et le liquide est redevenu limpide. La transformation est

complète au bout de 10 jours (peut-être avant); en effet, les eaux mères de la préparation, examinées au bout de 10 jours, ne contiennent plus trace de morphine.

Les cristaux, recueillis, sont exclusivement formés de chlorhydrate d'oxydimorphine, dont on isole facilement la base par dissolution dans l'eau chaude et précipitation par le bicarbonate de soude.

TROISIÈME PARTIE

Recherches personnelles

Outre les constatations personnelles sur les propriétés des Sucs de Champignons déjà notées au cours du chapitre précédent, nos recherches, assez nombreuses, ont eu trait à toutes les questions principales qui pouvaient servir à construire les parties d'une histoire complète de l'oxydimorphine. Mais certaines n'ont pu être achevées, quelques-unes n'ont même pu être qu'ébauchées, et cela pour des raisons indépendantes de notre volonté; nous publierons cependant sur celles-ci l'assez importante bibliographie que nous avons pu rassembler à leur sujet au cours des deux années pendant lesquelles nous avons mené, avec des intervalles, nos expériences.

SYNTHÈSE DE NOS ESSAIS. — Nous avons admis, d'après VON GERICHTEN, qu'il y a une seule oxydimorphine (définie comme nous l'avons dit au chapitre III),

prenant naissance au cours des réactions d'oxydation ménagée de la morphine. BOUGAULT (117) a montré depuis l'identité des oxydimorphines « au ferricyanure » et « au suc de Champignon ».

Nous avons alors fait nos premières préparations d'oxydimorphine brute par la méthode de DENIGÈS, puis, de pair avec elle, opéré selon BOUGAULT par les sucs glycérinés de Champignons. Nous avons pu ensuite étudier les réactions, de précipitation et colorées, des oxydimorphines ainsi préparées, ce qui nous a permis de généraliser une observation de GRIMBERT et LECLÈRE (57) et de trouver une réaction colorée fort belle de l'oxydimorphine, spécifique et très sensible, beaucoup plus sensible que les autres réactions connues de cet alcaloïde artificiel. Ces constatations nous furent d'une extrême utilité par la suite, puisqu'alors tous nos essais de méthodes, de rendements et de purifications furent faits à la lumière de ces réactions.

Nous avons ensuite préparé de l'oxydimorphine en grand par les diverses techniques proposées, ainsi que par les modifications que nous avons tenté d'y apporter, établissant les meilleurs rendements et notant des caractères importants de certains sels de l'alcaloïde.

Puis nous avons tenté de rédiger une étude complète des caractères connus, physiques et chimiques, de l'oxydimorphine et de ses sels, en les vérifiant et les complétant autant qu'il nous a été possible de le faire, particulièrement les solubilités, les caractères

microchimiques et surtout les réactions colorées qui avaient particulièrement besoin d'être revues.

Et enfin nous avons ébauché deux chapitres sur l'intérêt de cette étude; la partie physiologique n'a pu être abordée dans nos essais; quant à la partie pharmacologique, nous pensons y apporter quelques renseignements intéressants, d'autant plus que le seul pharmacologiste qui ait voulu l'étudier systématiquement (LAMAL, 41, 42, 43) l'a fait dans des conditions défectueuses, s'appuyant entre autres sur une seule réaction colorée dont nous pensons avoir démontré l'inexactitude.

CHAPITRE VI

Premiers essais personnels Réactions spécifiques

Nous avons commencé par employer la méthode de DENIGÈS de préparation de l'oxydimorphine par catalyse minérale, telle que nous l'avons reproduite p. 30, en opérant sur deux fois 1 gr. de chlorhydrate de morphine. Nous avons ainsi du chlorhydrate d'oxydimorphine brut, transformé ensuite en base par précipitation au $\text{CO}^3\text{Na H}$ en excès et filtration sur entonnoir à longue douille : cette filtration est lente, le papier étant colmaté par la base oxydimorphine, qui est d'une finesse extrême (nous retrouverons dans les auteurs qui l'ont étudiée la comparaison avec une « farine »). Le filtrat est parfaitement limpide et de teinte jaune d'or; après plusieurs lavages à l'eau distillée pour éliminer le bicarbonate de soude en excès et les produits secondaires de l'oxydation, puis dessiccation à l'air, nous avons: 1° 28 cen-

tigrammes; 2° 25 centigrammes d'une poudre très fine, légèrement rosée et sur laquelle nous avons pu faire nos premiers essais de Réactions colorées.

Par la suite nous avons toujours employé, pour faire les précipitations de la base, le CO^3KH en place du CO^3NaH . POLSTORFF utilisait le CO^3Na^2 , qui avait l'inconvénient de produire des pertes par redissolution à l'état d'oxymorphinate; LOUBIOU préférait l'eau ammoniacale qui nous a toujours donné de mauvais résultats, probablement pour la même raison de redissolution partielle et aussi parce que NH^3 précipite la base à un état presque colloïdal qui colmate très vite et complètement les filtres; BOUGAULT a employé CO^3NaH et GRIMBERT et LECLÈRE enfin ont montré l'avantage qu'il y a à utiliser CO^3KH ; nous avons toujours, par la suite, utilisé ce sel en solution au 1/6.

Puis, en parallèle avec la méthode de DENIGÈS, nous employâmes celle de BOUGAULT, déjà exposée (voir p. 50), en neutralisant au préalable le macéré glyciné de Russule (toujours un peu acide) avec $\text{NaOH N}/10$: la quantité à employer de cette solution alcaline ayant été au préalable déterminée sur une partie aliquote et en présence de phénol phtaléine.

Le mélange 1 gr. 50 chlorhydrate de morphine + 30 cc³ d'eau distillée + 100 cc³ macéré glyciné est disposé dans des cristallisoirs très plats, de façon à opérer en plus grande surface possible. Les essais faits en couche plus épaisse nous ont toujours montré que la réaction ne marche intensément qu'en

surface; ce qui n'a, d'ailleurs, rien d'étonnant, étant donné le rôle de l'oxygène, donc de l'atmosphère, dans la réaction. Au bout de 3 à 4 minutes, il y a déjà un trouble manifeste; il augmente ensuite rapidement, surtout à la surface où il forme un voile net; en suivant la réaction par des examens microscopiques de gouttelettes prélevées dans ce voile, nous assistons très nettement à la naissance, puis à l'accroissement de cristaux tabulaires, carrés, semblant appartenir au système cubique et formant des assemblages très typiques, identiques à ceux déjà vus par LOUBIOU en 1899.

RENDEMENTS DES ESSAIS AUX OXYDASES. — L'une des opérations faites sur 1 gr. 50 de chlorhydrate de morphine, arrêtée après 24 heures par filtration, puis traitement par HCl et CO^3KH , donne 0 gr. 40 d'oxydimorphine basique brute. Mais le liquide de filtration, tout d'abord limpide, a troublé abondamment à nouveau après 24 heures. En continuant ces observations, nous notons que la réaction oxydante n'est terminée qu'après 5 jours, au cours desquels nous avons pu recueillir à nouveau 0 gr. 10 de base. Soit

un rendement total de $\frac{0.50 \times 375.5}{1.50 \times 303} = 40 \%$ envi-

ron. Mais ces essais de rendement total ont été essentiellement variables avec l'alcalinisation des liquides en réaction, car nous la modifions quand il nous semblait trouver un avantage à une alcalinisation donnée. Nous avons noté 40 %, 18 %, 23 %; cela parce qu'il nous fallait récupérer les oxymor-

phinates formés, ce qui nous prenait dans le dilemme suivant : ou avoir un produit pur formé d'un chlorhydrate s'isolant de lui-même, mais alors nous perdions toute la partie qui restait dissoute; ou récupérer toute la base par CO^3KH et avoir un rendement élevé, mais alors le corps était souillé de produits rougeâtres d'oxydation supérieure difficiles à éliminer. Ce n'est que plus tard, et pour les préparations au ferricyanure, que nous avons songé à employer la décomposition des oxymorphinates par le chlorure d'Ammonium. Aussi n'avons nous pas poursuivi ces premiers essais d'alcalinisations différentes, qui souvent nous donnaient des résultats décevants. Notons bien que lorsqu'on se contente de recueillir le chlorhydrate d'oxydimorphine qui a cristallisé, on n'a ainsi que l'excès du chlorhydrate sur la quantité de ce sel qui peut saturer le volume total des liquides en réaction dans les conditions où l'on opère.

Constatations microcristallines

Nous avons déjà noté la forme microscristalline des cristaux de chlorhydrate d'oxydimorphine obtenus directement par les méthodes de DENIGÈS et de BOUGAULT. Lorsqu'il y a de nombreuses tablettes, elles sont le plus fréquemment disposées, les unes par rapport aux autres, à 45° . On sait que LOUBIÔU a déjà donné un dessin de ces cristaux.

Mais le chlorhydrate d'oxydimorphine peut avoir une autre forme microcristalline que nous avons dé-

couverte : lorsqu'après avoir repris à chaud de l'oxydimorphine basique par un léger excès d'HCl étendu et assuré la dissolution, on évapore au bain-marie, puis à l'air, ce n'est pas les cristaux carrés que l'on retrouve, mais de très beaux cristaux, aciculaires, en aiguille de boussole (figure). Si l'évaporation est suffisamment lente, non seulement ils tendent à grossir, mais ils se groupent alors en des oursins radiés très typiques.

La dissolution dans HCl étendu du chlorhydrate carré est possible, mais lente à obtenir : ce sel est moins soluble dans un milieu chlorhydrique que dans l'eau pure, tout comme cela se produit pour le chlorhydrate de morphine. Une telle solution évaporée donne toujours le chlorhydrate aciculaire.

Celui-ci est assez difficile à séparer des dernières



traces d'HCl. Il faut le laisser plusieurs jours à l'air libre, puis le faire cristalliser dans l'eau plusieurs fois. Il est beaucoup plus soluble dans l'eau, quand

il est bien pur (1/24 à $+20^{\circ}$) que le chlorhydrate carré (1/70).

Nous sommes donc en présence de deux formes cristallines distinctes, les corps ayant de plus des solubilités différentes. S'agit-il simplement de deux formes d'un même chlorhydrate (correspondant à 2 degrés différents d'hydratation par exemple) ou de deux chlorhydrates différents ? ce qui évidemment serait un appoint très important pour affirmer que la molécule d'oxydimorphine contient bien deux, et deux seulement, restes de morphine. Mais nous n'avons pu le déterminer avec précision, nos essais de dosage d'HCl nous ayant donné des résultats difficiles à interpréter, tout comme ceux que SCHUTZEMBERGER avait eus pour le Sulfate. (Voir plus bas, page 87.)

Nous avons pu observer qu'il est facile d'obtenir très régulièrement, sous le microscope, la transformation des deux sortes de cristaux l'une en l'autre. Si dans le champ du microscope on a des cristaux carrés délayés dans de l'eau distillée, la perfusion sous la lamelle d'une goutte d'HCl normal montre : d'abord la désagrégation des cristaux carrés, puis lentement leur remplacement par des cristaux aciculaires. Dans un même champ, sur la limite de perfusion d'HCl normal on peut avoir tablettes non encore transformées et cristaux en navette venant de prendre naissance. Quand la réaction est terminée, la perfusion d'une goutte de lessive de Soude à 1 % (lessive des savonniers diluée au 1/30) produit le phénomène exactement inverse, avec appari-

tion lente des formes carrées remplaçant lentement les formes en navette. Les réactions peuvent se refaire alternativement. Un excès de NaOH précipite la base oxydimorphine.

Réaction colorée spécifique

Nous indiquerons plus loin une étude générale des principales réactions colorées de l'oxydimorphine. Mais il nous faut dès maintenant parler de la réaction colorée que nous avons découverte, M. le Professeur LEULIER et moi, au début de nos recherches, et que nous avons alors fait connaître (58, 158); en effet, nous l'avons continuellement utilisée au cours de nos essais, car elle joint à l'avantage de la spécificité celui d'une très grande sensibilité, tant qualitative que quantitative : elle est fortement influencée par des traces d'impuretés et nous a toujours semblé assurer, lorsqu'elle se passe bien comme nous l'avons décrite, une grande pureté à l'échantillon d'oxydimorphine essayé.

BOUGAULT (117) est le premier auteur, à notre connaissance, qui ait parlé de l'action, sur l'oxydimorphine, de l'acide sulfurique formolé ou Réactif de DENIGÈS (52), quelques fois dit Réactif de MARQUIS. La réaction colorée obtenue — pour l'auteur la plus recommandable de toutes — est VERTE; observation qui, depuis, a été reproduite par nombre d'auteurs. Mais, en 1914, GRIMBERT et LECLÈRE (57) publient qu'au contraire cette réaction verte ne se produit qu'avec une oxydimorphine contenant des traces de

ferricyanure de K; « avec de l'oxydimorphine pure, la coloration verte ne se produit plus et est remplacée par une coloration rougeâtre (ROUGE DE VENISE) »; et ces auteurs ajoutent : « le ferricyanure semble jouer un rôle dans le développement de la coloration verte ».

Dès les premiers essais, nos observations confirmèrent entièrement les travaux de ces deux savants; c'est probablement avec de l'oxydimorphine « au ferricyanure » que BOUGAULT a établi cette réaction colorée, et non avec celle « au suc de Russule ». Car, dès que nous avons essayé l'acide sulfurique formolé avec l'alcaloïde obtenu dans nos premières préparations par les sucs de Champignon, nous avons constaté la coloration Rouge de Venise et elle seule, ne passant au vert, comme dans les expériences de GRIMBERT et LECLÈRE que lors de l'addition d'un cristal de ferricyanure; nous nous sommes alors demandé si ce sel joue un rôle spécifique : nous croyons que non et que l'on peut expliquer son action par ses seules propriétés oxydantes. Nous rappellerons plus loin les essais qui nous ont permis d'arriver à cette conclusion, ainsi que d'établir la : RÉACTION COLORÉE SPÉCIFIQUE : on triture une trace d'oxydimorphine avec un agitateur légèrement mouillé d'eau oxygénée — il importe d'éviter un excès de liquide car l'eau influe sur la coloration et peut même, si elle se trouve en trop grande abondance, empêcher son apparition; (on peut d'ailleurs obvier à cela en laissant sécher le mélange à l'air libre avant d'ajouter le réactif formolé). Sur l'oxydimor-

phine ainsi traitée, on verse une goutte d'acide sulfurique formolé : il se développe une magnifique coloration verte persistant au moins pendant un quart d'heure. L'eau oxygénée peut être très concentrée comme le perhydrol, ou diluée comme l' H_2O_2 officinale.

Pour n'avoir pas à craindre l'influence perturbatrice de l'eau, on peut avoir recours à une trace de bioxyde de baryum qui, entre autres bioxydes essayés, donne entière satisfaction. On opère ainsi à coup sûr et la coloration est très lente à disparaître (plus de 30 minutes).

Cette coloration vert émeraude est beaucoup plus éclatante que celle donnée par le ferricyanure. Elle est donnée également par la base et par les deux chlorhydrates. Sa sensibilité est, surtout, bien plus grande que celle de la réaction donnée par le réactif acide sulfurique formolé seul (Rouge de Venise) ou par le ferricyanure. (Voir plus loin, chapitre VIII, sensibilité et spécificité de la réaction.)

CHAPITRE VII

Essais personnels de modification des méthodes envisagées

1° Méthode à l'H²O² Catalysée

Nous avons rappelé comment DENIGÈS, en présence de l'échec des réactions condensatrices au Fe² Cl⁶ s'est adressé à la décomposition catalytique de l'eau oxygénée par du cyanure double de Cuivre et de Potassium pour oxyder la morphine; l'auteur a trouvé d'autres catalyseurs, mais bien moins commodes, dans le ferrocyanure de Fer colloïdal et celui de Cuivre.

Ni le Fe² Cl⁶, que nous avons essayé à nouveau, ni le Sulfate ferreux ne nous ont donné de résultat intéressant. Mais, par contre, nous en avons eu avec le Sulfate de Cuivre employé seul.

Première série d'essais :

Chlorhydrate de morphine	0,20
Eau oxygénée officinale	10 cc ³
SO ⁴ Cu 4 %	II gouttes
Lessive de soude	IV gouttes

Au bout de deux jours (peut-être avant) il y a, au fond du récipient, un précipité cristallin formé de tablettes carrées, très nettes quoique petites; décanté, lavé avec quelques gouttes d'eau, puis desséché, il donne notre réaction verte.

L'alcalinité du milieu est importante; elle se montre très influente sur le rendement de l'opération, peut-être en donnant avec SO⁴ Cu de l'hydrate de cuivre meilleur catalyseur, dans les conditions des expériences, que le SO⁴ Cu lui-même. Mais la dose d'alcali à employer est difficile à déterminer; parce que ce qui complique les réactions en milieu alcalin, c'est que le précipité d'oxydimorphine basique semble presque toujours passer par un maximum, puis décroître : soit qu'il y ait formation d'oxydimorphinate alcalin, soit qu'un excès d'H²O² attaque l'oxydimorphine formée en donnant des dérivés d'oxydation plus avancée. Ainsi :

Chlorhydrate de morphine	1 gr.
Eau oxygénée <i>neutralisée</i>	20 cc ³
SO ⁴ Cu 4 %	I goutte

a donné, en 24 heures, un précipité cristallin qui, laissé au contact des eaux-mères, a, 24 heures plus tard, totalement disparu, le liquide étant en même temps devenu rougeâtre. Par saturation avec CO³KH on a une abondante précipitation d'un corps amorphe qui donne toutes les réactions de l'oxydimorphine base.

A partir de ce moment, nous avons fait de très nombreux essais d'opérations où nous oxydions du Chlorhydrate de Morphine par de l'Eau oxygénée officinale neutralisée (en présence phtaléine du phénol), en faisant varier l'alcalinité avec la Soude N/10. Les rendements ont été très variables, sans que nous puissions arriver à saisir convenablement le degré optimum d'alcalinisation. Quelques fois même nous pouvions nous demander s'il n'y a pas avantage de régularité à opérer en milieu neutre, quoique les rendements soient alors plus faibles : en moyenne, 18 % en chlorhydrate d'oxymorphine précipité *per se* contre 26 % en moyenne pour les essais alcalins, dans lesquels tout se passe comme si des réactions secondaires perturbatrices se produisaient, modifiant beaucoup la réaction principale.

ESSAIS EN MILIEU ACIDE. — Nous avons fait quelques essais d'oxydation du Chlorhydrate de Morphine par H_2O_2 catalysée par $SO^4 Cu$ en milieu acide, l'acidité étant due à des quantités variables d'acide citrique. Toutes ces tentatives ont été sans résultats. Les conclusions de M. le Professeur LEULIER étaient déjà les mêmes pour des essais en milieu chlorhydrique.

ESSAIS AU PERHYDROL. — Si on fait le mélange : Chlorhydrate de Morphine 1 gr., Eau distillée 25 cc³, $SO^4 Cu$ à 4 % 3 gouttes, Eau oxygénée à 100 volumes POULENC 1 cc³, Na OH Normale 10 gouttes, il se produit très rapidement une abondante séparation de Chlorhydrate d'Oxydimorphine très bien cristallisé;

le rendement est en général faible (15 à 18 %); mais on a, avec ce mode opératoire et en laissant de côté les eaux-mères filtrées, une technique qui permet de préparer extemporanément, en quelques minutes, du Chlorhydrate d'Oxydimorphine en belles tablettes typiques et donnant toutes les réactions spécifiques de l'alcaloïde. Une seule purification par quelques gouttes de $\text{CO}^3 \text{KH}$ à 1/6° est suffisante pour que l'action du Cuivre ne se fasse même plus sentir sur la réaction glyoxylique. (Voir ci-après, page 97, l'étude de ce réactif.)

2° Méthode aux sucres de Champignons

Après avoir noté dans l'étude de ces sucres toutes les observations personnelles déjà rapportées précédemment, nous avons fait, au cours de nos deux années d'essais trop souvent interrompus, de très nombreux essais avec nos sucres d'atmolyse; ceux-ci ayant presque toujours un PH égal à 5,6, échelle au pourpre de bromocrésol, n'étaient utilisés qu'après une légère ébullition dans le vide pour chasser toute trace d'éther. Nous opérons tantôt en grande surface dans des cristallisoirs peu profonds, tantôt dans des récipients fermés où le liquide était traversé par un lent et continu courant d'air. Nous avons presque toujours obtenu des rendements de 60 % environ en Chlorhydrate d'oxydimorphine séparé *per se* par la cristallisation, de 65 à 68 % en Chlorhydrate total, le sel dissous étant récupéré par $\text{CO}^3 \text{KH}$ à l'état de base, purifié par la réaction précipitante de GRIM-

BERT et LECLÈRE, pesé et exprimé en Chlorhydrate.

Nous avons eu aussi de bons résultats en employant de la poudre de Champignons séchés à l'étuve à 37°; cette poudre semble, essayée avec Gaïac et Gaïacol, à peu près privée de pouvoirs oxydasiques, mais ceux-ci réapparaissent rapidement (et intensément) après que la poudre a été humectée d'eau.

Nous avons tenté aussi l'emploi de catalyseurs biochimiques, en faisant jouer avec H_2O_2 à des oxydases de Champignons le rôle non plus d'oxydases directes mais de peroxydiastases ou de catalases; mais nos résultats n'ont pas été nets, les deux actions, oxydasique et peroxydasique, étant, comme nous l'avons déjà noté, très difficiles à séparer.

Tous nos essais pour faire avec des gommes, arabique bouillie et adragante, et des sels de manganèse (sulfate, lactate, mallate) des oxydases synthétiques dans le genre de celles de TRILLAT (101) ont été des insuccès.

Nous avons crû cependant trouver dans le lactate de manganèse un agent de réactivation des sucs de Champignon, particulièrement des sucs d'exolyse à l'éther qui, par une longue exposition à l'air avaient vu diminuer beaucoup leurs propriétés oxydantes. Malgré que nos essais à ce sujet, vivement encouragés par M. le Professeur BRETIN, nous aient occupé pendant plusieurs mois, la complexité de la question, l'irrégularité des résultats et la difficulté des interprétations ne nous permettent pas de mieux résumer ces essais que par la courte phrase précédente, volontairement imprécise. Nous n'avons pas pu essayer le

glycogène manganique d'HUGOUNENQ et LOISELEUR (100), dont l'étude est si remarquablement riche d'enseignements.

Et si toutes nos recherches sur les Sucrs de Champignons et leur application à l'oxydation de la Morphine n'ont pu utilement aboutir, nous gardons néanmoins toute son importance à cette méthode parce qu'elle a été la première à nous donner une oxydimorphine exempte d'éléments chimiques perturbateurs des réactions colorées, ce qui nous a permis de fixer celles de cet alcaloïde.

3^o Méthode au ferricyanure de K

Nous n'avons pas parlé, au chapitre précédent, de cette méthode parce que, d'application un peu délicate, nous ne l'avons utilisée qu'après avoir été mis en parfaite possession, par les recherches exposées au chapitre VI, de réactions d'identité et de pureté de l'oxydimorphine les plus parfaites.

Nos premiers essais ont été faits en suivant intégralement la technique de BERTRAND et MEYER telle que ces auteurs l'ont indiquée. Quand nous obtenions un rendement de 80 %, il y avait vraiment beaucoup d'impuretés, très difficiles à éliminer par la suite; il vaut mieux s'arrêter à la première cristallisation, le rendement ne dépasse pas 50 à 55 %, mais le produit est pur. D'ailleurs, lors de ces essais, on est frappé par un inconvénient, fort appréciable dès que l'on veut opérer sur des quantités un peu importantes : outre la difficulté qu'il y a à éliminer toute trace

de ferricyanure (celle-ci est la même pour toutes les préparations au ferricyanure), on a souvent une grande peine à redissoudre dans un excès de NH^3 l'oxydimorphine que NH^3 vient de précipiter; la solubilité de l'oxydimorphine dans NH^3 est en effet très irrégulière, comme le montre l'expérience. D'ailleurs, si POLSTORFF utilisait déjà la technique que BERTRAND et MEYER ont reprise, HESSE se servait par contre toujours de NH^3 pour précipiter la base et l'obtenir directement; pour WÜRTZ « elle est peu soluble dans NH^3 aqueuse ». Nous avons nous même, à diverses reprises, constaté ce peu de solubilité; il est vrai que celle-ci est plus grande quand on verse la solution de chlorhydrate dans NH^3 en excès; cependant, même ainsi il faut une quantité de NH^3 qui rend l'opération mal commode, même lorsqu'on distille dans le vide.

D'autre part, il est extrêmement difficile de chasser les dernières quantités d'ammoniaque, qui semblent fixées par l'oxydimorphine en un oxydimorphinate lentement dissociable, et cela est aussi un inconvénient très grand.

Aussi avons-nous, par la suite, employé une première modification à la méthode de BERTRAND.

La base brute, obtenue de la même façon, est lavée longuement à l'eau, puis à l'alcool à 95° froid, puis de nouveau à l'eau; elle est alors mise en suspension dans un excès d' HCl normal; la dissolution se fait lentement; on peut, pour aller plus vite, chauffer légèrement. Après dissolution totale, on filtre sur laine de verre ou filtre de papier sans trace de fer

(sinon coloration bleue) et on ajoute alors un excès de $\text{CO}^3\text{KH } 1/6$. Il y a une abondante cristallisation blanche, *soyeuse, nacrée*, qui colmate les filtres; on la recueille par centrifugation. Après plusieurs lavages à l'eau et dessiccation à l'étude à 37° , on a ainsi une oxydimorphine base pure, donnant remarquablement bien toutes les réactions colorées telles que nous les avons établies. Il y a là déjà un moyen d'opérer en *simplifiant* la technique de BERTRAND et MEYER.

Mais est-il indispensable d'oxyder un morphinate alcalin ? Comme nous disposions, pour matière première, de chlorhydrate de morphine d'où il nous fallait extraire la base pour pouvoir appliquer exactement la technique de BERTRAND, nous avons voulu essayer de partir directement du chlorhydrate; après tâtonnements, nous nous sommes aperçu que l'addition rapide de quelques gouttes d'ammoniaque dans un mélange

Chlorhydrate de Morphine	1 gr.
Eau distillée	25 cc ³
Solution $\text{Fe Cy}^6\text{K}^3$ 10 %	12 cc ³

(contenant des quantités de Chlorhydrate de Morphine et de $\text{Fe Cy}^6\text{K}^3$ équimoléculaires) donne immédiatement un précipité abondant d'oxydimorphine base. Il y a intérêt à laisser le moins de temps possible s'écouler entre le moment où l'on mélange chlorhydrate de morphine et ferricyanure et celui où l'on ajoute l'ammoniaque, sinon il y a formation de quantités assez grandes de produits rouges, et le rendement en oxydimorphine vraie est diminué. La réac-

tion a dû consister dans la mise en liberté par NH^3 d'un peu de morphine rapidement oxydée, l'ammoniaque continuant alors son rôle dès que l'oxydimorphine formée est précipitée. Le produit brut obtenu par simple essorage, puis plusieurs lavages à l'eau distillée, donne, avec $\text{SO}^4 \text{H}^2$ formolé employé seul, une coloration verdâtre due aux traces de ferricyanure; après deux purifications par transformation en chlorhydrate et précipitation par CO^3KH , la base obtenue s'est précipitée en ondes moirées soyeuses et, isolée, elle donne les réactions caractéristiques d'une oxydimorphine *pure*. Les rendements sont, en moyenne de tous nos essais, 70 %.

Si dans une série d'expériences analogues on remplace NH^3 par Na OH , c'est-à-dire si on mélange successivement : Chlorhydrate de Morphine 1 gr. dissous dans 25 cc³ d'eau, solution de ferricyanure de K à 10 % 12 cc³, Na OH 1/10 x cc³, la réaction se conduit différemment en apparence ; si Na OH est en excès, il n'y a en effet aucun précipité, car il se forme un oxydimorphinate sodique soluble. On peut cependant — quoiqu'alors les rendements soient moins bons (55 à 60 % seulement parce qu'il y a formation de beaucoup de dérivés rouges) — retirer de ce mélange de l'oxydimorphine bien pure par addition de chlorure d'ammonium; la double décomposition demande, il est vrai, 24 heures — comme avec la morphine — pour être complète. Une seule purification par transformation en chlorhydrate et reprécipitation donne alors un alcaloïde très pur.

CHAPITRE VIII

Propriétés de l'oxydimorphine et ses sels

Tous les auteurs qui travaillèrent sur l'oxydimorphine, même définie comme nous l'avons fait au chapitre III, ont-ils étudié un seul et même corps, une espèce chimique ? Ils sont parvenus, par divers processus d'oxydation que nous avons rappelés, et en employant des caractères d'identification bien différents, à des produits pour lesquels ils n'ont — sauf BERTRAND et MEYER (45) — pas cherché à savoir s'ils avaient à faire à un seul corps ou à un mélange. « Mieux que personne je savais combien ces constatations d'identité d'espèces chimiques étaient chose délicate, dans des études où la plus grande similitude de propriétés cache souvent de profondes différences » (PASTEUR, Œuvres complètes, tome I, p. 335). Aussi le travail de BERTRAND et MEYER (45) a-t-il une très grande importance, qui a envisagé le fractionnement du produit de la réaction oxydante au fer-

ricyanure; transformant chaque fraction en chlorhydrate, puis prenant les points de fusion et les pouvoirs rotatoires de chacun de ces chlorhydrates, ils ont été amenés à conclure ainsi : « la dernière fraction est un peu moins pure que les précédentes, néanmoins, étant donnés les faibles écarts entre les points de fusion, très difficiles à déterminer, et surtout les pouvoirs rotatoires, on peut admettre qu'il n'y a qu'un corps formé dans l'oxydation de la morphine »; on pourrait ajouter, pour être plus complet : « en considérant comme dérivé d'oxydation ou oxydimorphine le seul corps qui se sépare de lui-même dans les conditions précisées dans les techniques opératoires »; ceci afin d'éliminer les produits rouges dont nous avons parlé au chapitre III.

CARACTÈRES ORGANOLEPTIQUES. — L'alcaloïde bien pur est parfaitement blanc; verdâtre quand il contient encore des traces de ferricyanure, seulement un peu rosé s'il a été préparé par la catalyse au cuivre, il devient très blanc après deux ou trois purifications par transformation alternative en chlorhydrate et en base. Son aspect est mat à l'état sec — il a été comparé avec exactitude à une « farine » —, et soyeux quand il est en suspension dans le liquide où l'on vient de le précipiter; ce fait avait déjà été signalé par HESSE; nous avons, de plus, toujours constaté que cet aspect d'ondes moirées ou soyeuses lors de la précipitation, surtout par CO_3KH , n'apparaît que lorsqu'une purification suffisante est atteinte; on commence d'ordinaire à l'observer lors de la

troisième cristallisation. Il est, en général, amorphe : nous l'avons cependant obtenu à un état nettement microcristallin par évaporation de sa solution dans l'alcool benzylique. Il est inodore et très sensiblement dénué de saveur.

SOLUBILITÉS. — L'oxydimorphine basique est insoluble dans l'eau. Elle se dissout facilement dans les alcalis caustiques, particulièrement dans la potasse, faiblement dans les carbonates alcalins, pas du tout dans les alcalis bicarbonatés; l'ammoniaque aqueuse la dissout en petite quantité et à chaud, le refroidissement la déposant cristallisée. WÜRTZ indique qu'elle est beaucoup plus soluble dans l'ammoniaque alcoolique (d'après HESSE). Les recherches de BERTRAND et MEYER (45) et de BOUGAULT (117) montrent qu'elle est pratiquement insoluble dans l'éther ordinaire, le chloroforme, l'éther de pétrole, le tétrachlorure de carbone, l'acétone, l'éther acétique, le benzène; nous avons vérifié qu'il en est de même pour l'éther acétylacétique. G. BERTRAND (*loc. cit.*) a signalé qu'elle est soluble à l'état de traces dans l'alcool éthylique bouillant et en petite quantité dans l'alcool amylique à la température d'ébullition. LAMAL (41) a indiqué comme le meilleur dissolvant de l'oxydimorphine l'alcool amylique ammoniacal : ce liquide nous a toujours donné, de quelque façon que nous l'ayons préparé, de très mauvais résultats; BERTRAND a signalé que « dans la solution amylique la pseudo-morphine paraît subir une décomposition » : l'altération nous semble être au moins aussi

grande avec l'alcool amylique ammoniacal. La solution dans le sulfure de carbone est « assez facile, mais par refroidissement la solution se sépare en deux couches dont l'inférieure présente une espèce de fluorescence très particulière, on a peut-être affaire à une formation de cristaux liquides » (BERTRAND et MEYER). L'alcool méthylique bouillant la dissout faiblement et dépose par refroidissement le corps en jolis cristaux.

Nos essais personnels nous ont conduit à trouver de très bons solvants de l'oxydimorphine basique dans les méthylamines, l'alcool benzylique et le tétrachloroéthane.

La *pyridine* la dissout légèrement, quoique beaucoup moins que les méthylamines; le filtrat, évaporé au bain-marie dans un verre de montre, laisse un résidu qui donne nettement, quoique faiblement, les réactions colorées de l'oxydimorphine basique.

La *monométhylamine* et la *triméthylamine* en solution à 33 % sont d'excellents solvants de la base; la première donne des solutions qui restent sensiblement incolores au bout de plusieurs jours, tandis que les solutions dans la seconde sont devenues jaune rosé. Une goutte de chacune de ces solutions, évaporée, donne un résidu amorphe qui possède de façon remarquable toutes les réactions colorées de l'oxydimorphine, particulièrement notre intense réaction verte par $H_2O^2 + R$. de MARQUIS.

L'alcool benzylique, dans lequel R. FABRE (46) a trouvé un intéressant solvant de la morphine, est un bon dissolvant de l'oxydimorphine: 1/100 environ

à la température d'ébullition de ce liquide (malheureusement élevée, 204° d'après WÜRTZ, ce qui rend difficile la détermination exacte de la solubilité à cette température et peu pratique l'emploi de ce dissolvant), et 1/300 à froid. Son évaporation nous a quelques fois donné de la base sous une forme qui paraissait cristallisée.

Enfin, parmi les solvants nouveaux dont s'est occupé R. FABRE (161) nous n'avons pu essayer que le *tétrachloroéthane*. Nous y avons trouvé un très bon solvant de l'alcaloïde; le coefficient de solubilité est plus faible que pour l'alcool benzylique (1/250 à l'ébullition, 1/500 à froid), mais la volatilité est alors si facile que son emploi est très commode. Le résidu est alors formé de base amorphe présentant ses réactions colorées très intensément.

POINT DE FUSION. — Pour SCHUTZEMBERGER (10), elle résiste à l'action d'une température de 200°, mais vers 245° elle fond et noircit sans se décomposer. Pour BERTRAND et MEYER (45) la base préparée par dissolution de chlorhydrate pur dans un excès d'ammoniaque que l'on évapore ensuite totalement « est fusible en se décomposant vers + 327° au bloc MAQUENNE ».

POUVOIR ROTATOIRE. — Elle est lévogyre, mais son pouvoir rotatoire est plus élevé en solution alcaline qu'en solution acide. HESSE a trouvé, dans une solution « fortement alcaline », $\alpha_D = -198^{\circ}86$.

De plus, ce pouvoir rotatoire est très variable se-

lon l'alcalinité; il diminue d'abord, selon BOUGAULT (117), quand l'alcalinité augmente, il passe par un minimum et remonte ensuite pour une alcalinité plus forte. « Une solution renfermant 1 gr. 087 d'oxydimorphine, 32 cc³ de Na OH N/10 et de l'eau, q.s.p. 100 cc³, examinée en tube de 1 dm., après dilution avec des liquides plus ou moins alcalins, a donné les résultats ci-après :

	Oxydim ferricyanure	Oxydim. Russule
Solution primitive	—3°28'	—3°30'
avec égal vol. eau dist.	—1°39'	—1°39'
avec égal vol. Na OH N/10.	—1°31'	—1°32'
avec égal vol. Na OH 5%.	—0°42'	—0°43'
avec égal vol. Na OH 30%.	—1°	—1°2'

résultats d'où BOUGAULT avait pu conclure à l'identité des deux oxydimorphines « ferricyanure » et « Russule ».

G. BERTRAND a étudié le P.R. du Chlorhydrate.

EAU DE CRISTALLISATION. — Elle cristallise avec 3^{mol} d'eau, si on adopte la formule en C³⁴. Chauffée dans un courant de CO² sec, elle perd, d'après BERTRAND (45), cette eau de cristallisation à +150°/+160°; 3 à 4 heures de chauffage à cette température suffisent pour amener le poids constant; la perte de poids est 8.68 %; le produit ne subit aucune décomposition.

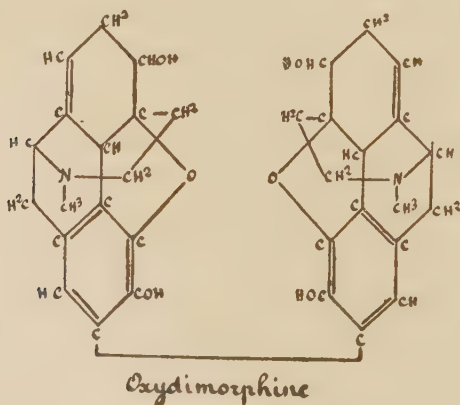
POIDS MOLÉCULAIRE. — Il a été étudié par BERTRAND et MEYER (45), en même temps que le poids moléculaire du chlorhydrate et celui du dérivé

acétylé; ces auteurs ont utilisé à ces fins cryoscopie et ébullioscopie, les méthodes étant dans chaque cas essayées par comparaison avec : morphine, chlorhydrate de morphine, strychnine et narcotine. Ils ont montré que l'oxydimorphine est une base « qui, à l'état libre, présente à un très haut degré la propriété de former des agrégats moléculaires au sein de ses dissolutions; aussi n'est-il pas possible d'utiliser les méthodes ébullioscopiques et cryoscopiques pour en déterminer le poids moléculaire. Il paraît en être autrement de son chlorhydrate et de son dérivé acétylé. Le chlorhydrate donnerait avec l'eau une solution à peu près complètement dissociée, comme le fait le chlorhydrate de morphine. Dans cette solution, deux molécules d'acide se trouveraient en présence d'une molécule d'oxydimorphine dont la formule serait alors $C^{34}H^{36}N^2O^6$. Le dérivé acétylé donne des valeurs un peu basses, mais concordant, elles aussi, avec la formule en C^{34} . »

CONSTITUTION CHIMIQUE. — « Ainsi, la pseudo-morphine doit, conformément à la supposition de POLSTORFF et aux résultats chimiques obtenus par VON GERICHTEN, être considérée comme dérivant de deux molécules, et nous ajouterons : seulement de deux molécules de morphine ayant perdu chacune un atome d'hydrogène » (BERTRAND et MEYER, *loc. cit.*). Tous ces mémoires contiennent nombre d'observations curieuses; dans l'oxydimorphine on retrouve les quatre OH des deux molécules de morphine, deux alcooliques et deux phénoliques; mais entre ces deux OH phénoliques il n'y a plus symétrie, l'un est devenu

très particulier : il a gardé la propriété de donner un dérivé acétylé tout en ayant perdu celle de réagir avec l'iodure de méthyle en présence de KOH. Il y a aussi une particularité curieuse dans les propriétés différentes des deux atomes d'Azote : ainsi le diiodométhylate d'oxydimorphine peut très facilement perdre par les alcalis l'un de ses atomes d'iode, tandis que le second résiste à l'action des mêmes réactifs, même employés à l'ébullition (VON GERICHTEN). L'union des deux restes morphiniques ne peut pas être réalisée par l'intermédiaire des oxygènes, puisque l'oxydimorphine fournit un dérivé tétracétylé (DANCKWORTT, 47). Comme l'atome de carbone en position para du groupe phénolique est quaternaire, il ne peut non plus permettre la réunion des deux restes morphiniques; il est vraisemblable que la suture a lieu par l'intermédiaire du carbone 2 où se portent habituellement les substitutions, Cl, Br, NO, NO², etc.

VON GERICHTEN a résumé toutes ces constatations dans une formule développée et rationnelle de l'oxydimorphine, qui serait alors :



ACTION DU GAZ SULFUREUX SUR L'OXYDIMORPHINE. —

Nous avons vu précédemment (chapitre IV) la confusion qui avait pu être faite entre l'oxydimorphine et les aminooxydes de morphine. A ce sujet, nous avons été amenés à nous occuper d'une publication de NEVES SEMPAIO (133), dont les conclusions ont été exactement traduites dans le *Bull. Sc. Pharm.* 1924, p. 184, et reproduites par R. FABRE (134), tandis que KOHN-ABREST (142) dit moins justement : « d'après SEMPAIO NEVES, l'acide sulfureux réduirait l'oxydimorphine en morphine ».

Nous avons étudié dans son original la publication portugaise, et nous ne saurions assez remercier M. le Professeur R. FABRE de l'amabilité avec laquelle il a pu nous la faire procurer.

NEVES SEMPAIO dit que de l'oxydation de la morphine par le perhydrol résulte un dérivé d'oxydation qui ne donne plus les réactions de la morphine, et d'où l'on régénère la morphine par SO^2 ; il en conclut à l'emploi de SO^2 comme réducteur dans les analyses toxicologiques de morphine. La technique opératoire qu'il emploie (action sur la morphine de perhydrol bouillant et en grand excès) le conduit bien à un produit d'oxydation de la morphine, mais très vraisemblablement un aminooxyde (voir début chapitre IV, rappel des travaux de POLONOWSKI) et à coup sûr pas une oxydimorphine vraie; la phrase, rappelée plus haut, de KOHN-ABREST n'est pas exacte, spécifiant « oxydimorphine ». Si dans l'organisme animal la morphine peut donner de l'oxydimorphine, il est très peu probable qu'elle se transforme

en aminooxyde; et l'emploi toxicologique de SO^2 nous semble alors illusoire. Car nous avons essayé maintes fois l'action de SO^2 ou de $\text{SO}^3 \text{Na H}$ sur de l'oxydimorphine vraie ou ses sels, en modifiant les modes opératoires : en aucun cas, nous n'avons pu réussir à régénérer la morphine.

En cela, d'ailleurs, nos conclusions sont les mêmes que celles de HESSE, pour qui ni H^2S , ni SO^2 , ni H naissant n'altèrent l'oxydimorphine.

ACTION DES FERMENTS HYDROLYSANTS. — Nous avons essayé l'action sur l'oxydimorphine (solution aqueuse de chlorhydrate) de la pepsine et de l'émulsine pendant 48 heures à l'étuve à 37° . L'émulsine avait été préparée par la technique de G. BERTRAND (160). Ni l'émulsine en milieu neutre, ni la pepsine en milieu légèrement acide n'amènent de modification dans le chlorhydrate d'oxydimorphine; on peut, par précipitation au $\text{CO}^3 \text{KH}$ en présence de tétrachloro-éthane, extraire la base, et constater qu'elle a gardé toutes ses réactions colorées, sans apparition d'une seule trace de morphine.

SELS. — Les sels d'oxydimorphine à acides minéraux sont peu solubles dans l'eau, le plus soluble étant le Chlorhydrate; moins solubles encore en milieu acide et dans l'alcool. « Les sels à acide organique (tartrate, oxalate) sont assez facilement solubles dans l'eau en présence d'un excès d'acide, mais l'alcool ne les dissout pas, et d'autant moins qu'il est plus concentré : 100 cc^3 d'alcool absolu (en réa-

lité 99°6), additionnés de 2 gr. d'acide tartrique, ne dissolvent pas 1 centigr. d'oxydimorphine » (BOUGAULT, 117).

On n'a bien étudié que le Sulfate et le Chlorhydrate, plutôt *les* chlorhydrates. Quelques caractères ont été donnés pour d'autres sels : hydrate, azotate, chloroplatinate par SCHUTZEMBERGER (10), chromate, oxalate, tartrate, bromhydrate, chloromercurate et chloroaurate par HESSE (12).

SULFATE. — Contenant 6 H²O s'il provient de la précipitation du Chlorhydrate par SO⁴ Na², il en contient 8 après une cristallisation par reprise à l'eau bouillante (POLSTORFF). Il est cristallisé en petites aiguilles incolores, groupées concentriquement, très peu solubles dans l'eau froide; cette faible solubilité (1/500) a été utilisée par BOUGAULT pour la recherche de l'oxydimorphine en présence de la morphine, dont le sulfate est beaucoup plus soluble. Mais la précipitation du Sulfate d'oxydimorphine n'a lieu que dans des solutions suffisamment concentrées (GRIMBERT et LECLÈRE).

Pour HESSE, la solubilité du Sulfate dans l'eau est, à 20°, 1/422. Elle est nulle dans l'alcool. La formule du Sulfate donnée par SCHUTZEMBERGER conduit à l'envisager comme un mélange d'un sulfate neutre et d'un sulfate acide.

CHLORHYDRATE. — POLSTORFF dit que le Chlorhydrate d'oxydimorphine cristallise avec 2, 4 ou 6 molécules d'eau, cette dernière se produisant quand on

précipite une solution acétique de la base par Na Cl; l'eau de cristallisation se dégage toujours entièrement à 125°. SCHUTZEMBERGER a montré (10) que, séché à 140°, il donne à l'analyse des résultats qui se rapprochent beaucoup de la formule $C^{34}H^{38}N^2O^8$, 2 HCl, mais que cependant les chiffres exacts obtenus semblent démontrer que pendant la dessiccation il se dégage un peu d'HCl.

La *solubilité* dans l'eau du Chlorhydrate est 1/70 (BOUGAULT); ce chiffre est très exact à 20°, ainsi que l'ont montré les recherches de BERTRAND et MEYER (45). Puis il augmente rapidement avec la température : dans nos essais à 37°, il était sensiblement 10/100.

Le *point de fusion*, ou plutôt de décomposition au bloc MAQUENNE a été trouvé par BERTRAND et MEYER égal à +350°. Ces auteurs ont aussi établi, comme pouvoir rotatoire pour un Chlorhydrate pur : $\alpha_D = -107^\circ 7$.

Nous avons montré précédemment qu'il existe en réalité *deux* chlorhydrates, cristallisés différemment, et que nous avons appelés respectivement « Chlorhydrate carré » et « Chlorhydrate aciculaire » sans pouvoir rigoureusement déterminer leur composition.

La solubilité du Chlorhydrate carré est très exactement 1/70 à +20°, tandis qu'à la même température la solubilité du Chlorhydrate aciculaire est sensiblement 1/24.

Le Chlorhydrate d'oxydimorphine carré, quand il s'est précipité lentement (préparations par les sucs

de Champignons par exemple), est très adhérent au verre (verre ordinaire, verre de Bohême Kawalier, verre d'Iéna, verre Pyrex); nous retrouverons ce caractère dans la précipitation du Chlorhydrate de Morphine avec certaines eaux de Laurier-Cerise. (Voir chapitre X.)

Réactions de précipitation. — Les deux chlorhydrates d'oxydimorphine précipitent par la plupart des sels neutres de K et de Na, sulfate, chlorure, azotate, ferri et ferrocyanure, etc. Mais GRIMBERT et LECLÈRE (57) ont montré que la réaction précipitante est infiniment plus sensible si on utilise comme réactif un mélange de ferricyanure de K à 1 % et d'acétate de soude à 10 % 5 à 6 gouttes de chacun des deux réactifs donnent une précipitation totale avec 1 cc³ environ de solution à 1 % d'oxydimorphine. Le précipité, rassemblé par centrifugation et dissous dans le minimum d'HCl dilué est précipité par CO³ KH, puis la base ainsi mise en liberté redissoute dans HCl dilué. La solution évaporée sert à faire les réactions colorées de l'alcaloïde. La limite de sensibilité de cette réaction de précipitation est, d'après ses auteurs, 1/20.000 environ, c'est-à-dire voisine de celle de l'acide silico-tungstique. Nous avons continuellement employé cette réaction, qui nous a toujours donné de très bons résultats. Dans les mêmes conditions opératoires, le chlorhydrate de morphine ne donne aucun précipité. La différenciation est bien meilleure que par les sulfates. (Voir plus haut.)

Réactions de Coloration. — Elles sont identiques à celles de la base; nous les étudierons ensemble plus loin.

Cristallographie. — Les recherches cristallographiques sur la morphine et ses sels, notamment les travaux français de DECHARME (59), de DES CLOIZEAUX (71), de PASTEUR (72), de GAUBERT, ont été réunies dans BEHRENS (69) et dans le grand ouvrage de GROTH (70). Mais aucun de ces auteurs ne s'est occupé de l'oxydimorphine. Peut-être arriverait-on à préparer de beaux cristaux, qu'il serait alors possible d'étudier, en se servant non plus des procédés ordinaires de cristallisation, mais de procédés spéciaux comme celui de MOORE (75) : il est vrai que celui-ci demande un appareillage très spécial et très coûteux.

Essais microchimiques. — Nous avons déjà, à ce point de vue, des résultats intéressants avec les formes cristallines des chlorhydrates, qui nous ont continuellement servi dans nos recherches comme caractères d'identification, de pair avec notre réaction colorée vert émeraude. Nous avons voulu, en plus, tenter d'autres essais microchimiques en nous inspirant des recherches faites déjà sur les alcaloïdes. On sait que POPOFF (66) étudia les picrates, reprenant les recherches de KEMP (64) et de HAGER (65). En 1896, VADAM (61) étudiait par examen direct les précipités que lui donnaient quelques réactifs classiques des alcaloïdes; BARILLOT (73) avait déjà tenté de les utiliser. SURRE (60) redissolvait dans l'alcool absolu le précipité d'iodure double d'alcaloïde et examinait au microscope polarisant les cristaux formés lors de l'évaporation de l'alcool. Cette recristallisation dans l'alcool devait être utilisée systéma-

tiquement pour les pocrates d'alcaloïdes, en 1922, par NELSON et M^{lle} LÉONARD (67); tandis que HERDER (80), se limitant à l'étude du Réactif de MAYER, constatait que les iodomercurates d'alcaloïdes, rarement et difficilement cristallisés, sont tout aussi insolubles dans une solution concentrée d'hydrate de chloral que dans l'eau et prennent presque toujours très vite en présence de cet aldéhyde une forme cristalline : il conclut alors à l'emploi, en microchimie alcaloïdique, d'une solution d'iodure double de mercure (et d'un sel alcalin ou alcalino-terreux) dans du chloral aqueux à 30 %. Récemment, REUTTER DE ROSEMOND et M^{lle} GRÜTTERINCK (74) ont essayé de nombreux précipitants rares, par exemple l'acide dinitrobenzoïque pour la morphine. Nous n'avons, enfin, pas pu prendre connaissance d'un certain nombre d'études signalées par NELSON et M^{lle} LÉONARD, par exemple celle de WHERRY et YANOWSKY (68). BOLLAND (62) avait étudié certains alcaloïdes rares.

Nous avons essayé, pour l'oxydimorphine (chlorhydrate), en faisant toujours nos essais comparativement avec le chlorhydrate de morphine : a) le réactif de BOUCHARDAT, donné par VADAM comme un très bon réactif de la morphine; b) l'acide picrique; c) les réactions iodobismuthiques et iodomercuriques de FRANÇOIS (76, 77) et les réactions iodostibiniques de CAILLE et WEIL (78) pour essayer d'appliquer à la microchimie les réactions bien connues de ces auteurs. Nous n'avons pas pu essayer l'action sur l'oxydimorphine du *bibromoparanitrophénol*, dont M. le Professeur LEULIER avait constaté, au cours de

recherches antérieures, la propriété de donner fréquemment des combinaisons bien cristallisées.

Acide picrique. — Par aucun procédé nous n'avons pu obtenir de picrate d'oxydimorphine cristallisé nettement. Nous avons essayé sans succès des cristallisations aqueuses répétées, des cristallisations dans l'alcool à 95° chaud puis lentement refroidi (technique NELSON et LÉONARD) et des cristallisations en présence de chloral (technique HERDER). On sait d'ailleurs combien le picrate de morphine tel que POPOFF l'a décrit est difficile à obtenir, comme il l'avait signalé lui-même; lorsque NELSON et LÉONARD (67) ont repris la question — en ignorant d'ailleurs la publication de POPOFF, — les figures qui dans leur mémoire représentent les picrates de morphine sont aussi peu caractéristiques que possible. POPOFF n'avait pas pu obtenir de picrate d'apomorphine, et BARRAL (162) dit, p. 150, que l'acide picrique ne précipite pas la pseudomorphine.

Iodobismuthates, iodomercurates, iodostibinates. Quoiqu'opérant sur de grandes quantités de l'alkaloïde et avec le plus de précautions possible pour ralentir les refroidissements, nous n'avons pas pu obtenir de précipités cristallisés des combinaisons d'oxydimorphine par les techniques de FRANÇOIS et de CAILLE et WEIL, même en essayant d'opérer en présence de chloral hydraté ou de reprendre les précipités par l'alcool fort.

Réactif de BOUCHARDAT. — Il nous a permis d'obtenir la seule réaction microchimique de l'oxydimorphine que nous aient donné nos essais. Particulièrement lorsqu'il agit en présence de chloral (technique HER-

DER), il donne avec une solution aqueuse de chlorhydrate d'oxydimorphine des cristaux en rosette, formés chacun de quelques (généralement 5) plaquettes qui semblent hexagonales, groupées régulièrement autour d'une plaquette identique; tous sont brun mordoré très foncé; cette forme, qui fait assez bien penser à une corolle florale, est totalement différente des grandes et belles tables rouge grenat données par la morphine et déjà vues par VADAM (61), comme cristallisées autour de deux directions axiales à 90° l'une sur l'autre. Un mélange de morphine et d'oxydimorphine (à l'état de chlorhydrate) donne très rapidement et très nettement la coexistence des deux sortes de cristaux d'iodures d'iodhydrates d'alcaloïdes.

Réactions colorées de l'oxydimorphine

Nous réunirons en deux listes, analytique selon les auteurs et synthétique selon les réactifs, toutes les réactions colorées publiées sur cet alcaloïde. La seconde surtout montrera les contradictions flagrantes et les imprécisions qui nécessitaient une mise au point sérieuse des plus importantes d'entre elles.

1. *Liste par auteur, avec indication des réactions que chacun d'eux a employées :*

1. PELLETIER : $\text{SO}^4 \text{H}^2$, $\text{NO}^3 \text{H}$ et $\text{Fe}^2 \text{Cl}^6$.
2. HESSE : $\text{SO}^4 \text{H}^2$ et $\text{NO}^3 \text{H}$.
3. LAMAL : $\text{SO}^4 \text{H}^2$, $\text{Fe}^2 \text{Cl}^6$, FROEHDE, R. à l'acétate d'Urané.

4. DONATH : $\text{Fe}^2 \text{Cl}^6$, FROEHDE, Ac. iodique,
 $\text{SO}^4 \text{H}^2 + \text{ClO}^3 \text{K}$, $\text{SO}^4 \text{H}^2 + \text{Arséniate de Soude}$.
5. BOUGAULT : FROEHDE, DONATH, $\text{SO}^4 \text{H}^2 + \text{Sélénite}$
d'Amm., $\text{SO}^4 \text{H}^2$ formolé.
6. BERTRAND et MEYER ne parlent d'aucune réaction colorée.
7. GRIMBERT et LECLÈRE : Etude du R. Acide sulfurique formolé.
8. HOSHIDA : $\text{SO}^4 \text{H}^2 + \text{Formol} + \text{Molybdate de Soude}$.
9. DENIGES : Réactifs glyoxaliques.

**2. Liste par réactif, avec les descriptions
de chaque auteur :**

- 1° $\text{SO}^4 \text{H}^2$ CONCENTRÉ : « la brunit fortement et la
dénature » (PELLETIER).
« la dissout avec coloration vert olive » (HESSE).
« à froid solution incolore et à chaud beau vert
olive » (LAMAL).
- 2° $\text{NO}^3 \text{H}$: « la colore en rouge des plus intenses »
(PELLETIER).
« coloration jaune orangée qui passe bientôt au
jaune » (HESSE).
« coloration rouge sang » (DONATH).
- 3° $\text{Fe}^2 \text{Cl}^6$: « bleu très intense, disparaissant par un
acide en excès, comme il arrive pour la
morphine » (PELLETIER).
« coloration bleue » (LAMAL).
« coloration brun verdâtre comme pour la mor-
phine » (DONATH).

4° R. de FROEHDE (63) : « coloration violette ».
(DONATH).

« Bleu intense devenant rapidement vert sale;
passe au vert olive à chaud » (LAMAL).

« Bleu, alors que la morphine donne coloration
violette » (BOUGAULT).

5° AC. SULFURIQUE FORMOLÉ (R. de DENIGÈS ou de
MARQUIS selon les auteurs. LEFEBVRE (48) n'en
parle pas.)

Nous avons précédemment signalé ce qu'en
disaient BOUGAULT et BERTRAND, nous y re-
viendrons longuement plus loin.

6° AC. IODIQUE : est réduit (DONATH).

7° ACÉTATE D'URANE (LAMAL, 41) : « coloration rou-
geâtre identique à celle que donne la mor-
phine ».

8° HOSHIDA (51) propose pour réactif un mélange qui
réunit FROEHDE et MARQUIS : « coloration
violette qui devient ensuite bleu verdâtre,
tandis que la morphine donne une couleur
violette qui devient ensuite bleu violet et fina-
lement verte ».

9° R. de DONATH : « coloration brun verdâtre tandis
que la morphine donne vert pré. »

10° $\text{SO}^4 \text{H}^2$ + Arséniate de Soude, ou R. de TATTERSALL.
D'après DONATH, « donne à chaud une colora-
tion verte, tandis que la morphine donne
un bleu violacé virant ensuite au rouge
brun. »

11° $\text{SO}^4 \text{H}^2$ + SÉLÉNITE D'AMM. (BOUGAULT) : « colora-
tion violette; avec la morphine coloration
verte ».

12° R. MÉTHYLGLYOXALIQUE (DENIGÈS) : « d'abord jaune, mais presque aussitôt vert intense », en opérant selon la technique de l'auteur.

Nous avons personnellement fait une étude de la plupart des réactifs précédents, nous occupant plus particulièrement par la suite du rôle des oxydants ajoutés au R. SO^4H^2 formolé et faisant nos essais sur de l'oxydimorphine rigoureusement pure.

1° SO^4H^2 PUR CONCENTRÉ ($D=1.830$) : Il dissout l'oxydimorphine en donnant une solution incolore, qui, par chauffage, passe d'abord au vert d'eau, puis fonce vers le vert olive au moment où paraissent les premières fumées blanches. Si on s'arrête à ce point, pendant le refroidissement la coloration vert olive se maintient, puis elle se dégrade lentement pour devenir à la longue jaune brun. Si on continuait à chauffer, la coloration verte deviendrait totalement brune. L'eau fait toujours cesser brusquement les colorations.

2° NO^3H CONCENTRÉ PUR. — Il dissout lentement l'alcaloïde, le liquide se colorant en rouge orangé et les fragments non encore dissous en rouge sang beaucoup plus foncé. Au bout d'une minute environ tout l'ensemble est jaune orangé, s'atténuant alors peu à peu.

3° MnO^4K (2 p. 1000) se comporte exactement comme avec la morphine.

4° Ac. IODIQUE (5 0/0) se comporte exactement comme avec la morphine.

5° Fe^2Cl^6 étendu se comporte exactement comme

avec la morphine. Le réactif doit être le plus neutre possible.

6° R. de DONATH au ClO^3K . Donne une coloration terre de Sienne brûlée. Ce réactif n'est pas très intéressant, car il a l'inconvénient d'être d'une préparation délicate (violence de la réaction) et de mauvaise conservation (de jaune d'or il devient bientôt incolore).

7° R. de TATTERSALL ($\text{SO}^4\text{H}^2 + \text{Arséniate de Na}$). Il donne à chaud une coloration vert sale.

8° R. de FROEHDE (SO^4H^2 pur 100 cc., Molybdate de Soude 1 gr.) (63). Donne avec l'oxydimorphine un violet lilas foncé très beau, virant au vert sale en 30 secondes environ, pour y rester longtemps. C'est donc les indications de DONATH à ce sujet qui sont exactes ; celles de LAMAL ne le sont pas.

Avec la morphine le même réactif donne une coloration violet foncé, virant ensuite au bleu ou le plus souvent au vert olive, comme le signale bien BARRAL (162). Dans la dégradation du violet donné par l'oxydimorphine, nous n'avons jamais vu de bleu.

WARNECKE (81) aurait trouvé dans l'addition d'hypochlorite liquide au réactif de FROEHDE un moyen de rendre ce réactif différentiel de la morphine et de l'oxydimorphine ; nous avons connu trop tard cette modification pour pouvoir l'expérimenter.

9° R. MÉTHYLGLYOXALIQUE (DENIGÈS, 55). — Le Réactif a été préparé exactement selon les indications de l'auteur, à partir de la glycérine et du brome. Nous

avons toujours noté que la coloration jaune du début devient bien verte, mais à la longue seulement; elle n'est maximum qu'après une heure environ, et, tout en étant fort nette lorsqu'on opère sur des quantités de l'alkaloïde voisines de 0 milligr. 5, elle ne mérite pas le qualificatif « intense ». Mais elle est beaucoup plus intense avec des oxydimorphines préparées avec de l'H² O² catalysée par un sel de cuivre; si on fait d'ailleurs des réactions méthylglyoxaliques d'une part sur notre oxydimorphine pure et d'autre part sur le même alkaloïde en présence de traces de SO⁴ Cu, on constate toujours que dans le deuxième cas la coloration verte apparaît beaucoup plus vite, se développe plus vite encore et atteint un maximum de bien plus grande intensité. Le cuivre, à l'état de traces, a donc sur la réaction un rôle accélérant et intensifiant.

10° ACIDE SULFURIQUE FORMOLÉ. — Nous avons indiqué précédemment (chapitre VI) ce qu'il fallait penser de cette réaction et comment, engagé sur cette voie par les observations de GRIMBERT et LECLÈRE, nous avons pu trouver dans l'emploi d'autres oxydants que le ferricyanure de K. des adjuvants rendant la réaction plus belle et plus sensible. Après en effet que M. le Professeur LEULIER eût pensé que l'action du ferricyanure n'était pas spécifique, nous avons essayé d'autres oxydants, et tout d'abord l'eau oxygénée. Nous utilisons toujours pour Réactif sulfo-formolé la formule de DENIGÈS :

SO ⁴ H ² pur concentré D=1.830.....	50 cc.
Formol du Commerce.....	1 cc.

Réaction sans oxydant supplémentaire : donne avec l'oxydimorphine la coloration rougeâtre typique appelée par GRIMBERT et LECLÈRE « Rouge de Venise ».

Avec oxydants ajoutés à la réaction :

Réaction-type. — Une trace d'oxydimorphine, plus une trace d'eau oxygénée, plus une goutte de réactif acide sulfurique formolé donnent immédiatement *une magnifique coloration vert émeraude*. Nous insistons sur cette indication : n'employer l'eau oxygénée qu'en quantités excessivement petites; un excès, à cause de la dilution produite — et nous avons déjà noté à plusieurs reprises cette action de l'eau — fait disparaître instantanément toute coloration. Si on fait la réaction avec une trop grosse goutte d'H² O² officinale, on peut avoir une teinte verte très fugace qui peut même ne pas apparaître.

Cette réaction, ainsi faite, est très belle, très brillante, très stable; elle a l'avantage d'utiliser un oxydant incolore, donc ne pouvant pas amener de perturbations par sa coloration propre.

Le Perhydrol, ou eau oxygénée concentrée à 100 volumes, nous a donné, employé à l'état de traces infimes, d'excellents résultats. Le vert émeraude très net et très stable est exactement le même que dans la réaction-type : il fallait évidemment s'y attendre.

Nous avons essayé de modifier cette réaction-type en employant, non plus de l'eau oxygénée, mais des corps susceptibles d'en produire : nous éliminons ainsi la présence d'eau. Le peroxyde de baryum, le peroxyde de zinc, le perborate de soude, ajoutés séparément à des traces d'oxydimorphine, puis addi-

tionnés d'une goutte de réactif acide sulfurique formolé, font apparaître le même vert émeraude. Mais alors, ici, le phénomène est plus complexe et cela peut-être à cause de l'élément nouveau ajouté à la réaction (métal : baryum, zinc, sodium). Par exemple, avec le peroxyde de baryum, il n'y a pas simple action qualitative de présence : selon la quantité de peroxyde ajouté à la teinte rouge de Venise précédemment obtenue, on peut la faire virer par progressions insensibles, au fur et à mesure que l'on augmente la quantité de ce peroxyde, du rouge au gris ardoisé, puis au gris vert, au *vert émeraude*, au vert jaune, au jaune feu, au rose, au rouge orange, au rouge brun, limite qui alors ne varie plus. A ce moment d'ailleurs, la goutte des liquides réactionnels est transformée par les additions successives de la poudre en un produit pulvérulent parfaitement sec.

Enfin nous avons essayé l'action d'autres oxydants sur le mélange oxydimorphine et réactif acide sulfurique formolé. Tous les essais ayant été répétés à de nombreuses reprises, nous essayerons de classer sommairement nos résultats ainsi qu'il suit (notons que nous faisons toujours agir le réactif oxydant sur le mélange déjà fait d'alcaloïde et de réactif de MARQUIS, c'est-à-dire sur la coloration rouge de Venise déjà obtenue, sauf dans le cas de l'eau oxygénée qu'il y a avantage à triturer avec l'oxydimorphine avant d'ajouter l'acide sulfurique formolé; avec les peroxydes, de même, la réaction marche quelques fois mieux en mélangeant d'abord les deux poudres, alcaloïde et peroxyde de Ba par exemple, et ne faisant agir qu'ensuite le R. de DENIGÈS-MARQUIS) :

L'eau oxygénée ou le Perhydrol donnent les résultats longuement étudiés précédemment.

Le nitrite de potasse cristallisé, le permanganate de potasse cristallisé se conduisent exactement comme le peroxyde de baryum et les autres générateurs d'eau oxygénée, c'est-à-dire en donnant, selon leur quantité, toute une gamme de colorations. Il nous semble qu'il y a dans la succession des « notes » de cette gamme, une spécificité absolue de la réaction. C'est avec le permanganate de potasse cristallisé que l'on peut obtenir, au moyen d'un tour de main spécial, les meilleurs résultats : un très petit cristal de ce sel transforme le rouge de Venise ($\text{SO}^4 \text{H}^2$ formolé + oxydimorphe) brusquement en très beau vert émeraude, stable si on enlève le cristal pour ne pas prolonger le contact; si on maintient au contraire celui-ci, le vert se transforme insensiblement en vert violacé, puis violet, puis violet brun, puis brun, qui se dégrade insensiblement vers l'orange, puis le jaune pâle.

Le nitrite de soude fondu donne exactement les résultats que GRIMBERT et LECLÈRE ont obtenu avec le ferricyanure de potassium cristallisé : c'est-à-dire passage du rouge de Venise au vert, vert un peu sombre.

Le brome métalloïdique, employé à l'état de traces, le chlore et ses composés oxygénés (employés sous forme d'un mélange préalablement fait, *avec toutes les précautions nécessaires*, de chlorate de potasse et d'acide sulfurique concentré) font passer le rouge de Venise à un très beau *violet*. Une trace d'eau fait brusquement virer ce violet au beau vert

émeraude, et un léger excès d'eau l'amène, brusquement aussi, à la décoloration totale. Si on ajoute directement au violet une goutte normale d'eau, on a une décoloration immédiate, sans que l'on puisse voir de vert.

Remarque I. — Notre réaction colorée est donnée d'emblée par l'oxydimorphine préparée par les suc de champignons. Nous avons vu que par contre, elle ne devient rigoureuse avec l'oxydimorphine, préparée au ferri cyanure, qu'après plusieurs purifications éliminant toute trace de ferri cyanure; il faut de même au moins une purification avec l'oxydimorphine préparée à l'eau oxygénée, pour ne pas craindre la cause d'erreur que peuvent être les traces, quoique infimes, d' H^2O^2 entraînées par les cristaux de chlorhydrate de l'alcaloïde; il arrive en effet qu'avec les oxydimorphines « à l'eau oxygénée catalysée » brutes la simple addition d'acide sulfurique formolé donne quelquefois, dans le rouge de Venise, des traînées verdâtres.

Remarque II. — La réaction donnée avec H^2O^2 liquide est toujours un peu plus claire que la réaction donnée par un peroxyde sec, plus éclatante.

SPECIFICITÉ DE NOTRE RÉACTION. — D'après tous les essais que nous avons faits (nous avons essayé plus de quinze alcaloïdes, avec leurs sels principaux), elle s'est montré rigoureusement spécifique de l'oxydimorphine; en particulier, la morphine donne, dans les mêmes conditions, un gris pâle avec quelques traînées d'un vert terreux et sale n'ayant aucun rap-

port avec le vert éclatant de notre réaction. Toutes les réactions avec les autres oxydants nous ont toujours semblé aussi complètement spécifiques.

SENSIBILITÉ. — Notre réaction est beaucoup plus sensible que celle donnée par l'acide sulfurique formolé sans oxydant. En opérant sur des gouttes de solutions aqueuses de chlorhydrate d'oxydimorphine de plus en plus diluées, nous avons établi les chiffres suivants, après évaporation des gouttes, de façon à opérer sur le produit sec.

Avec 1/10 de milligr. le rouge de Venise commence à être très peu visible, tandis que notre réaction donne intensément le vert émeraude éclatant passant au jaune feu en 20 minutes environ.

Avec 1/50 de milligr. le rouge de Venise devient seulement un gris rosé, visible encore par contraste sur un fond de porcelaine blanche. Avec H^2O^2 le vert est encore très beau; pour être sûr de ne pas manquer la réaction (excès d'eau) il vaut mieux employer quelques grains de BaO^2 que l'on triture avec le résidu sec d'évaporation des gouttes essayées, puis recouvre d'une ou deux gouttes d'acide sulfurique formolé.

Avec 1/100 de milligr., le rouge de Venise ne s'aperçoit plus du tout; c'est à peine si le ferri cyanure fait apparaître un vert grisâtre indécis; tandis que notre réaction est encore très nette.

Avec 1/250 de milligr., le vert est bien net si on emploie le Ba^2O^2 (et non plus H^2O^2), parce qu'on voit nettement la teinte verte apparaître par zones autour de chaque grain.

Avec 1/500 de milligr. (2 millièmes de milligr.) on voit le vert par différence sur un fond blanc. Il nous semble que, pour être certain de ne pas commettre d'erreur, il faut considérer ce dernier chiffre comme la limite de sensibilité de cette excellente réaction colorée spécifique de l'oxydimorphine et de ses sels (chlorhydrates).

QUATRIÈME PARTIE

Questions dérivées

CHAPITRE IX

Physiologie et Toxicologie

PELLETIER, immédiatement après avoir découvert la « pseudomorphine » a essayé d'évaluer son activité physiologique et a constaté combien celle-ci est faible; c'est d'ailleurs pour cela qu'il attira énergiquement l'attention sur la confusion possible, en chimie légale, entre la morphine et cette pseudomorphine : confusion possible à cause des réactions colorées qu'il leur connaissait.

MAGENDIE, auquel PELLETIER demanda de vérifier ses conclusions, les confirma entièrement, disant qu'elle « ne paraît même avoir aucune action sur l'économie animale ».

SCHUTZEMBERGER (10) signale que « trois décigrammes d'oxymorphine administrés à un lapin n'ont produit aucun effet toxique ».

D'après LEWIN-POUCHET (124) elle est dépourvue de toute action narcotique, mais, introduite dans le sang, elle tue les chiens par asphyxie. Pour KOHN-ABREST (142) elle est bien moins toxique que la morphine, 0 gr. 05 par kilo d'animal provoquent des phénomènes asphyxiques.

Son usage répété provoquerait, d'après TOTH (139), des phénomènes d'abstinence morphinique, qui disparaissent à la suite d'une injection de morphine. POUCHET (125) reproduit cette affirmation en faisant remarquer que le fait n'a pas été confirmé.

MARMÉ (140) l'a isolée du sang des morphinomanes. C'est sur la foi de ce seul mémoire que tous les ouvrages classiques parlent de la transformation, par l'organisme animal, de la morphine en oxydimorphine. KOHN-ABREST (142) a fait remarquer avec raison combien « les travaux sur ce sujet mériteraient d'être multipliés »; et nous rappelons cette phrase, quoique nous n'ayons pas pu pousser cette étude, parce que c'est elle qui avait inspiré à M. le Professeur LEULIER l'idée première de cette thèse, qui nécessitait tout d'abord une étude rigoureuse de l'alcaloïde.

Il faut signaler en très bonne place, d'une part les recherches de GÉRARD et ses collaborateurs (127 à 130) sur l'action de la pulpe rénale sur la morphine et d'autre part l'important et récent travail de R. FABRE (134) sur « le sort de la morphine dans l'orga-

nisme » où l'auteur montre, après de délicates et habiles expériences, le rôle du foie dans ces transformations; quand la morphine n'y est plus décelable, ce n'est cependant pas de l'oxydimorphine qui a pris naissance.

Nous avons attiré précédemment l'attention sur ce que nos expériences personnelles nous conduisaient à penser des faits signalés par NEVES SEMPAIO au sujet de l'action de SO^2 sur les produits d'oxydation de la morphine et des conclusions que l'auteur en tirait pour la toxicologie.

Notons enfin que nous avons essayé à diverses reprises l'action sur du chlorhydrate de morphine en solution aqueuse d'eau oxygénée en présence de petites quantités de sang; ces essais ne nous ont rien donné, nous n'avons pas obtenu de chlorhydrate d'oxydimorphine comme dans les réactions peroxydasiques ou catalasiques d'autre nature.

CHAPITRE X

L'oxydimorphine en Chimie végétale et en Pharmacie galénique

CHIMIE VÉGÉTALE. — L'oxydimorphine existe-t-elle dans l'opium ? PELLETIER l'a retirée pour la première fois de l'opium traité en fabrique, mais seulement dans quelques rares cas. Pour HESSE (14), elle existe bien dans l'opium, concurremment avec la morphine, la codéine et tous les autres alcaloïdes connus; elle n'est pas, d'après cet auteur, un produit de transformation prenant naissance au cours des manipulations effectuées pour extraire les alcaloïdes. Mais pour LEROUX (8) « la facile production de pseudomorphine par oxydation, rend peu probable son existence dans l'opium; il est logique de penser qu'elle se forme au cours des traitements effectués pour isoler les différents alcaloïdes ». Il est, d'ailleurs, d'autant plus difficile d'être fixé à ce sujet que l'on sait maintenant combien il est probable que les

alcaloïdes ne se trouvent pas dans les plantes tels que nous les connaissons à l'état libre, mais sous forme de combinaisons encore à peine entrevues et probablement très complexes, telles les combinaisons qui nécessitent la fermentation que l'opium doit subir pour que la morphine apparaisse.

PHARMACIE GALENIQUE. — La question de l'oxydimorphine, mal ou, mieux, imparfaitement connue, a été souvent mise en cause en pharmacie pour expliquer des altérations de la morphine ou de ses sels au cours de certaines manipulations. Nous avons pu, à ce sujet, faire quelques remarques intéressantes.

COLORATION DES VIEILLES SOLUTIONS DE CHLORHYDRATE DE MORPHINE. — Elle a été attribuée par MARCHAND (30) à une *morphétine* qui n'est certainement pas une espèce chimique, mais un mélange de ces produits jaunes et rouges d'oxydation supérieurs au stade oxydimorphine, par-dessus lequel, comme nous l'avons vu dans les recherches précédentes, a l'air de « sauter » l'oxydation de l'alcaloïde au cours de certaines réactions oxydantes, ou très lentes ou en milieu fortement alcalin; produits colorés analogues à ceux qui se forment dans la réaction colorée de DENIGÈS (53). On sait d'ailleurs tout le rôle, dans l'altération de ces solutions aqueuses, de l'alcalinité du verre ou de l'eau employée (eau distillée remplacée par de l'eau ordinaire calcaire par exemple). Aussi ne faudrait-il pas dire, comme on le fait trop sou-

vent, que la coloration jaune rougeâtre est due à la formation d'oxymorphine ou oxydimorphine.

CRISTAUX APPARAISSANT DANS CES SOLUTIONS. — D'après LAMAL (41) « ces cristaux sont de l'oxydimorphine ». Il s'appuie, pour dire cela, sur quelques caractères peu précis et surtout sur sa réaction colorée au R. de FROEHDE, que nous avons montrée être inexacte. Pour notre part, toutes les fois que nous avons pu trouver de vieilles solutions de morphine jaunies et contenant des cristaux, l'examen attentif de ceux-ci nous a conduit à conclure chaque fois qu'il s'agissait, comme on pouvait s'y attendre, uniquement de morphine base, mise en liberté par l'alcali du verre ou des bicarbonates de l'eau ordinaire employée en place d'eau distillée.

LAUDANUM DE ROUSSEAU. — Le même auteur, LAMAL, dans deux articles peu connus (42, 43) a dit que « l'oxydimorphine semble se trouver dans ce laudanum en des quantités plus fortes que celles qui correspondent à l'opium employé..., tandis que par contre la quantité de morphine y est plus faible. » Nous rappelons que la seule réaction colorée avec laquelle LAMAL ait fait cette étude (R. de FROEHDE) est inexacte. D'ailleurs nous avons rappelé précédemment (p. 36) ce que BOURQUELOT avait dit à ce sujet, en une autre occasion.

INCOMPATIBILITÉ DU CHLORHYDRATE DE MORPHINE ET DE L'EAU DISTILLÉE DE LAURIER-CERISE. — Les deux seules observations que nous ayons pu faire de cette incompatibilité nous ont montré que le précipité qui prend naissance est formé de chlorhydrate d'oxydi-

morphine, cristallisé en belles tablettes carrées, extrêmement adhérentes au verre (le fait avait déjà été noté par PATROUILLARD). Ces cristaux, recueillis puis lavés avec de l'eau distillée très froide, puis de l'alcool et de l'éther, ont été traités par la réaction différentielle de GRIMBERT et LECLÈRE; il a été facile de mettre en évidence l'oxydimorphine par ses réactions colorées, surtout notre réaction verte avec $H^2 O^2$ + réactif de MARQUIS. Dans les 2 cas, il s'agissait de vieux flacons de Gouttes blanches de GALLARD très peu remplis et laissés en vidange depuis plusieurs années.

Quoi qu'il soit peut-être hasardeux d'établir une hypothèse générale sur la simple observation de deux cas particuliers, nous tentons cependant d'exposer une théorie de la réaction qui a pu donner naissance à l'incompatibilité : théorie qui a l'avantage, non seulement d'expliquer la formation de ces précipités, mais de bien cadrer avec un certain nombre de faits déjà observés par les auteurs qui se sont occupés de la question. En lisant ces auteurs (PATROUILLARD (148), BARILLÉ (151), DACLIN (149), DE MYTTENÆRE (150), ASTRUC (146), GRÉLOT (147), on est frappé par ces constatations :

1° Il s'agit là de phénomènes très complexes, probablement de plusieurs phénomènes différents et juxtaposés en apparence ;

2° Les précipitations immédiates sont très rares ; BARILLÉ n'en a jamais observé ; et comme, pour cet auteur, même les autres sont rares (ne se produisant d'ailleurs qu'avec des eaux distillées de Laurier-Cerise

anciennes), il en arrive à supposer l'existence d'un principe spécial qui posséderait la propriété de précipiter certains alcaloïdes et qui se développerait lentement sous l'influence de l'air et de la lumière ;

3° Aussi peut-on dire qu'il n'y a pas vraiment incompatibilité entre le Chlorhydrate de morphine et l'eau de Laurier-Cerise, mais entre le Chlorhydrate de morphine et *certaines* eaux de Laurier-Cerise;

4° Or, ces *certaines* eaux sont rares, comme on a justement l'occasion de s'en apercevoir par la préparation courante des Gouttes blanches de GALLARD (Chlorhydrate de morphine à 2 % dans Eau de Laurier-Cerise) ; celles-ci seraient à un titre idéal pour donner les précipités (1 à 3 %, d'après DACLIN). Or, nous avons recueilli l'avis de quelques praticiens dont l'un prépare fréquemment des Gouttes de GALLARD pour les besoins de son officine; en de nombreuses années, aucun n'a observé de précipitation.

De toutes les tentatives d'explication du phénomène, résumées par ASTRUC dans son « Traité de Pharmacie Galénique », nous retiendrons trois coefficients essentiels : rôle de l'Acide Cyanhydrique, rôle du cuivre (MYTTENAERE dit « la précipitation est due aux traces de Cuivre que renferment les eaux distillées de Laurier-Cerise) et le rôle de ce « principe spécial » de BARILLÉ dont nous venons de parler. Enfin nous avons pu noter le rôle possible de l'oxygène de l'air (nos deux flacons qui avaient précipité étaient à peine au quart remplis) et surtout ce fait que le précipité est, les deux fois, formé de chlorhydrate d'oxydimorphine. En faisant un rapprochement avec la méthode de DENIGÈS pour la prépara-

tion de l'oxydimorphine, il ne reste plus qu'à admettre que le « principe spécial » de BARILLÉ est un principe peroxydique se formant aux dépens d'un constituant quelconque de l'Essence dissoute, pour pouvoir alors considérer que l'incompatibilité est due à la formation de Chlorhydrate d'oxydimorphine par oxydation du Chlorhydrate de morphine par le principe peroxydique dont les traces de cyanure de cuivre catalyseraient la décomposition. L'existence de ce composé peroxydique est fort possible et si l'on veut faire un parallèle avec celui bien connu de l'Essence de térébenthine (153), cela permettrait en plus d'expliquer de la même façon le phénomène s'il venait à se produire avec des eaux de Laurier-Cerise récemment distillées; on sait en effet que, quoique le vieillissement ait d'ordinaire à jouer pour que les essences de térébenthines deviennent peroxydes, il existe (M. le Professeur FLORENCE, renseignement personnel) des essences de térébenthines très récentes qui ont cependant un pouvoir peroxydique net.

Peut-être même le phénomène est-il plus général qu'on ne le croit, la transformation se faisant au sein de la solution du sel de morphine dans l'eau de Laurier-Cerise, pour ne laisser apparaître un précipité cristallin que sous une influence physique qui nous échappe, telle par exemple une saturation de la solution en Ch^{te} d'oxydimorphine, saturation peut-être plus rapidement atteinte à l'occasion d'un abaissement de la température ambiante. Des essais physiologiques de ces vieilles solutions « genre GAL-LARD » seraient fort intéressants.

Cet essai d'une théorie de l'incompatibilité dont nous nous occupons a l'inconvénient de ne pas pouvoir s'employer pour les cas où l'on signale des précipitations entre d'autres alcaloïdes et l'eau de Laurier-Cerise (DACLIN, BARILLÉ). Mais pourquoi faut-il chercher une explication unique de cette incompatibilité de divers alcaloïdes avec l'eau de Laurier-Cerise ? Déjà, par exemple, les travaux de BARILLÉ (151) pour l'ergotinine nous placent dans des conditions réactionnelles fort différentes des autres, à cause de l'emploi que cet auteur fait, dans ce cas, d'acide lactique.

Conclusions

1° Le meilleur mode de préparation de l'oxydimorphine *pure*, quant à la rapidité et à la parfaite pureté du produit obtenu, est celui qui utilise l'action des ferments oxydants de divers champignons, sous forme de sucres aqueux ou glycélinés, ou mieux de sucres d'atmolyse; il reste entendu que les procédés chimiques donnent des rendements plus élevés, en particulier le procédé au ferricyanure, modifié par nous.

2° L'oxydimorphine pure donne avec les oxydants doux — tels que l'eau oxygénée — et l'acide sulfurique formolé une coloration verte caractéristique; cette réaction apparaît plus sensible que celles préconisées jusqu'à ce jour.

3° A la liste des solvants usuels de l'oxydimorphine il convient d'ajouter l'alcool benzylique, le tétrachloroéthane, la pyridine et les méthylamines.

4° L'oxydimorphine donne deux chlorhydrates essentiellement différents par leurs formes cristallines et leur solubilité dans l'eau. Leurs réactions colorées sont les mêmes que celles de la base.

5° L'action de l'eau oxygénée et du perhydrol sur le chlorhydrate de morphine ne conduit pas à l'oxydimorphine, mais vraisemblablement à un aminoxyde de morphine. En effet l'oxydimorphine n'est pas réduite par l'action prolongée d'un courant de gaz sulfureux.

6° Le chlorhydrate de morphine en solution dans l'eau distillée de Laurier-Cerise subit parfois une modification qui l'amène à l'état de chlorhydrate d'oxydimorphine. Il est vraisemblable que ceci se passe sous l'influence d'une oxydation catalytique provoquée par une trace de Cyanure de Cuivre.

<i>Vu :</i>	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	LEULIER.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 14 Juin 1927.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

Bibliographie

1. BEILSTEIN. — Dictionnaire (Alcaloïdes).
2. CHASTAING. — Les alcaloïdes (Encyclopédie Frémy).
3. ABDERHALDEN. — Biochemische Handlexicon, t. V (Alcaloïdes et Ferments).
4. PICTET (Amé). — Constitution chimique des alcaloïdes végétaux.
5. WÜRTZ. — Dictionnaire. Mots Ferricyanure de K, Pseudomorphine, Oxymorphine.
6. POLONOWSKI. — Mode de formation et rôle des alcaloïdes dans la plante. *Bull. Soc. Chim.*, novembre 1924.
7. — Sur les aminooxydes d'alcaloïdes. *Bull. Soc. Chim.*, août 1926.
8. LEROUX. — Constitution des alcaloïdes de l'Opium. *Thèse agrégation pharmacie*, Paris, 1914.
9. PELLETIER. — *Journ. Ph. et Chim.*, 1835, p. 555.
10. SCHUTZEMBERGER. — Sur les produits d'oxydation de la morphine. *Bull. Soc. Chim.*, 1865, t. IV, p. 176.
11. — 2^e article. *Bull. Soc. Chim.*, 1880, t. XXXIII, p. 498.
12. HESSE. — Faits pour servir à l'histoire de la pseudomorphine. *Ann. Ch. und Ph.*, t. 141, p. 87.
13. — Recherches sur les bases de l'Opium, *Ann. Ch. und Ph.*, 1870, t. 153, p. 47.
14. — Recherches sur les bases de l'Opium. *Ann. Ch. und Ph.*, 1871, t. 4, p. 693.

15. — Recherches sur les bases de l'Opium. *Ann. Ch. und Ph.*, 1872, t. 8, suppl., p. 261.
16. MAYER. — Action ZnCl_2 , NO_2H et chlorure de chaux sur la morphine. *D. Ch. Gesell.*, 1871, t. IV, p. 121.
17. — Polymères de la morphine. *D. ch. Gesell.*, 1872, t. V, p. 1109.
18. NADLER. — Sur un nouvel alcaloïde dérivé de la morphine par CuO ammoniacal. *Schw. Woch. f. Ph.*, 1874, t. XI, n° 12.
19. POLSTORFF. — Action du ferricyanure de K sur la morphine. *D. ch. Gesell.*, 1880, t. XIII, p. 86-92.
20. CHASTAING. — Recherches sur la morphine. *C. R. Ac. Sc.*, 1882, t. 94, p. 44.
21. VON GERICHTEN. — Recherches sur la morphine. *D. ch. Gesell.*, 1882, t. 15, p. 1484 et 2179.
22. BARTH et WEIDEL. — Oxydation de la morphine par MnO_4K . *Monatschr. f. Ch.*, 1883, t. 4, p. 700.
23. HESSE. — Sur la pseudomorphine. *Liebig's Ann.*, t. 222, p. 234.
24. DONATH. — Contribution à l'étude de la déhydromorphine. *Journ. f. prakt. Chim.*, 1886, t. 33, p. 559.
25. POLSTORFF. — Sur l'oxydimorphine. *D. ch. Gesell.*, 1887, t. 19, p. 1760.
26. KNORR, PSCHORR, VON GERICHTEN. — Travaux sur la morphine. Voir bibliographie in *Thèse Leroux* (8).
27. VON GERICHTEN. — Relations de la morphine et de l'oxymorphine. *Liebig's Ann.*, 1897, t. 294, p. 206.
28. CAZENEUVE. — Sur une matière colorante dérivée de la morphine. *C. R. Ac. Sc.*, 1891, t. 112, p. 805 et t. 113, p. 746. *Bull. Soc. Chim.*, 1891, t. 5, p. 863.
29. GOEHLICH. — Dosage de l'eau de cristallisation dans le chlorhydrate de morphine. *Archiv. d. Ph.*, 1896, t. 233, p. 631.
30. MARCHAND. — Jahresb. von Berzélius, in *Dictionnaire de Würtz*.
31. VIS. — Formule de la pseudomorphine. *Journ. f. prakt. Chim.*, 1894, t. 47, p. 584.

32. SKRAUP et WIGMANN. — *Monatshefte f. Chim.*, 1889, t. X, p. 102.
33. CAUSSE. — Oxydation de la morphine par l'acide iodique. *Bull. Soc. Chim.*, 1889, t. 21, p. 232.
34. DENIGÈS. — Préparation de la pseudomorphine par catalyse minérale. *Bull. Soc. Chim.*, 1911, t. 9, p. 264.
35. FREUND et SPEYER. — Action de l'eau oxygénée sur la morphine. *D. ch. Gesell.*, 1911, t. 43, p. 3310 et 1916, t. 44, p. 1829.
36. OLDENBERG. — Etudes sur la dihydromorphine, produit de réduction de la morphine. *D. ch. Gesell.*, 1912, t. 44, p. 1829.
37. SKITA et FRANCK. — Dihydromorphine. *D. chem. Gesell.*, 1912, t. 44, p. 2862.
38. TIFFENEAU. — Sur la diacétylapomorphine. *Journ. Ph. et Ch.*, 1920, t. I, p. 204.
39. MERCK. — De l'analyse de l'Opium. *Annales de Merck*, édition française, 1901, p. 1-28.
40. SONNTAG. — Ueber einige Morphinderivate. *Inaugural Dissertation Erlangen., Göttingen*, 1895.
41. LAMAL. — Contribution à l'histoire chimique et physique de la morphine. *Bull. Acad. Roy. Médec. Belgique*, 1888, p. 639.
42. — Notes sur le laudanum de Rousseau. *Ibid.*, 1892, p. 238.
43. — Altérations de la morphine sous l'action de moisissures et de bactéries aérobies. *Ibid.*, 1893, p. 316.
44. — Nouvelle réaction de la morphine. *Ibid.*, 1894, p. 278.
45. G. BERTRAND et MEYER. — Recherches sur la pseudomorphine. *Annales Chimie*, 1909, t. XVII, p. 501.
46. FABRE (R.). — De quelques dissolvants intéressants d'alcaloïdes réputés peu solubles. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1924, p. 68.
47. DANCKWORTT. — Acétylation de la morphine. *Archiv. d. Pharm.* (3), t. 28, 1890, p. 586.

48. LEFEBVRE. — Etude historique et critique des principaux réactifs généraux d'alcaloïdes. *Thèse Doct. Pharmacie, Paris*, 1912.
49. SCHAËR. — $\text{SO}^4\text{H}^2 + \text{H}_2\text{O}_2$ réactif des alcaloïdes. *Journ. Ph. et Chim.*, 1910, t. I, p. 128.
50. DONATH. — Réactif de la déhydromorphine. *Journ. f. prakt. Ch.*, 1886, t. 33.
51. HOSHIDA. — Réactif différentiel morphine et oxydimorphine. *Journ. Ph. et Chim.*, 1909, t. 2, p. 74.
52. DENIGÈS. — Acide sulfurique formolé réactif d'alcaloïdes. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1900, p. 353.
53. — Réaction de la morphine avec $\text{SO}^4\text{Cu} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{NH}^3 + \text{Eau}$. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1910, p. 465.
54. — Réaction de la morphine avec le méthylglyoxal. *Bull. Soc. Chim.*, 1909, t. 5, p. 650.
55. — Réaction de l'oxymorphine avec le méthylglyoxal. *Bull. Soc. Chim.*, 1909, t. 5, p. 704.
56. — Réaction de l'apomorphine. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1918, p. 185.
57. GRIMBERT et LECLÈRE. — Réactions de l'oxymorphine. *Journ. Ph. et Chim.*, 1914, t. 2, p. 425.
58. LEULIER et DUBREUIL. — Réactif de Marquis et oxydimorphine. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. 93, p. 1313.
59. DECHARME. — Formes cristallines de la morphine. *Thèse Doctorat Sciences*.
60. SURRE. — Réactions microcristallines d'alcaloïdes. *Bull. Soc. Chim.*, 1902, t. 27, p. 467 et 626, et 1903, t. 29, p. 5.
61. VADAM. — Réactions microcristallines d'alcaloïdes. *J. Ph. et Chim.*, 1896, t. 4, p. 485, et 1897, t. 5, p. 100.
62. BOLLAND. — Réactions microcristallines d'alcaloïdes. *Bull. Soc. Chim.*, 1911, t. 10, p. 1567.
63. FRÖHDE. — Réactif de la morphine. *Archiv. d. Pharm.*, 1866, t. 106, p. 54.
64. KEMP. — Acide picrique et alcaloïdes. *Repertorium d. Pharm.*, 1840, t. 21, p. 164.
65. HAGER. — Acide picrique et alcaloïdes. *Pharm. Centr.*, 1869, t. 10, p. 131.

66. POPOFF. — Documents sur les travaux du laboratoire de Toxicologie (Brouardel et Ogier), Paris, 1891, p. 203.
67. NELSON et Mlle LÉONARD. — Picrates d'alcaloïdes. *J. of Am. Chem. Soc.*, 1922, t. 44, p. 369.
68. WHERRY et YANOWSKY. — The identification of the Cinchona Alkaloids by optical crystallographic methods. *J. of Am. Chem. Soc.*, 1918, t. 40, p. 1063.
69. BEHRENS. — Anleitung der mikrochemische Analyse. Leipzig, 1897.
70. GROTH. — Chemische Krystallographie, Leipzig, 1919, V. Teil, p. 946.
71. DES CLOIZEAUX. — Cristallisation du sulfate de morphine. *Mém. Sav. Etrangers*, 1867-1868, p. 607.
72. PASTEUR. — Valerianate de morphine. *Ann. Chim. et Phys.*, 1853, t. 38, p. 456.
73. BARILLOT. — Traité de Chimie légale. Gauthier Villars, Paris, 1894.
74. REUTTER DE ROSEMONT et Mlle GRÜTTERINCK. — La recherche chimique de quelques alcaloïdes. *Bull. Sciences Pharmacol.*, 1913, p. 531.
75. MOORE. — Une méthode pour obtenir de gros cristaux à faces nettes. *Journ. de Ph. et de Chim.*, 1919, t. 2, p. 257.
76. M. FRANÇOIS. — Iodomercurates d'alcaloïdes. *Bull. Soc. Chim.*, 1922, t. 31, p. 1208 et 1304.
77. — Iodobismuthates d'alcaloïdes. *Bull. Soc. Chim.*, 1923, t. 33, p. 333 et 640.
78. CAILLE et WEIL. — Iodostibinates d'alcaloïdes. *C. R. Ac. Sc.*, 1923, t. 176, p. 1156.
79. G. BERTRAND. — Sur l'emploi de l'acide silicotungstique comme réactif des alcaloïdes. *Bull. Soc. Chim.*, 1899, t. 21, p. 434.
80. HERDER. — *Journ. Ph. et Chim.*, 1907, t. I, p. 75.
81. WARNECKE. — *Pharm. Zeit.*, 1886 et 1889, n° 5, d'après Lewin Pouchet, 3^e éd., p. 597.
82. Mlle BARRIER. — *Thèse Pharmacie* (diplôme supérieur), Lyon, 1920.
83. WOLFF. — *Thèse Doctorat Université*, Paris, 1910.

84. — Sur la présence, dans divers Champignons, d'une oxydase qui n'a pas encore été signalée. *C. R. Ac. Sc.*, 1926, t. 182, p. 343.
85. FLEURY. — Lois d'activité des diastases. *Bull. Soc. Ch. Biolog.*, mai 1924.
86. — *Thèse Doctorat Sciences*, Paris, 1924.
87. WITTICH. — In Morel « Précis de technique chimique », p. 736.
88. MOREL (P^r). — Précis de technique chimique, Paris 1909. Chap. 22 : « Etude des ferments solubles ».
89. R. DUBOIS. — Atmolyse et atmolyseur. *C. R. Ac. Sc.*, 1911, t. 153, p. 1180.
90. SÉE. — *Thèse Doct. Médecine*, Paris, 1905.
91. BERTRAND. — Sur l'action oxydante des sels manganoux et sur la constitution chimique des oxydases. *C. R. Ac. Sc.*, t. 124, p. 1355.
92. — Sur les rapport qui existent entre la constitution chimique des composés organiques et leur oxydabilité par la laccase. *Bull. Soc. Chim.*, 1896, t. 16, p. 791 et 1218.
93. — Sur la coloration à l'air de quelques champignons. *Journ. Ph. et Chim.*, 1896, t. 1, p. 177. et 1896, t. 2, p. 145, 241 et 440.
94. — Sur le bleuissement de certains champignons. *C. R. Ac. Sciences*, 1901, t. 2, p. 1233.
95. MAUMENÉ. — Existence du manganèse dans les plantes et les animaux. *Journ. Ph. et Chim.*, 1884, t. 2, p. 229.
96. GUÉRIN. — Sur un composé organique, riche en manganèse, retiré du tissu ligneux. *Journ. Ph. et Chim.*, 1897, t. 2, p. 209.
97. PICHARD. — Recherche et dosage rapides du manganèse dans les plantes et les terres végétales par une méthode colorimétrique. *Journ. Ph. et Chim.*, 1898, t. 1, p. 307.
98. — Contribution à la recherche du manganèse dans les minéraux, les végétaux et les animaux. *Journ. Ph. et Chim.*, 1898, t. 2, p. 72.

99. JADIN et ASTRUC. — La répartition du manganèse dans le règne végétal. *Journ. Ph. et Chim.*, 1913, t. 1, p. 155.
100. HUGOUNENQ et LOISELEUR. — De l'adsorption élective des colloïdes. *Bull. Soc. Chim. Biolog.*, 1926, n° 5, p. 523.
101. TRILLAT. — Propriétés de solutions colloïdales organométalliques à base de manganèse. *Bull. Soc. Chim.*, 1904, t. 31, p. 807.
102. JOB. — Glucose et Carbonate de Cérium; sur un nouveau mécanisme d'oxydation provoquée. *C. R. Ac. Sc.*, 1903, t. 134, p. 1052.
103. BOURQUELOT. — Les ferments oxydants dans les Champignons. *Journ. Ph. et Chim.*, 1896, t. 2, p. 145, 241, 440, et 1897, t. 1, p. 97.
104. — Durée de l'activité des solutions aqueuses chloroformiques de ferments de Champignons. *C. R. Soc. Biol.*, 1896, p. 893.
105. — Durée de l'activité des solutions glycerinées de ferments de Champignons. *C. R. Soc. Biol.*, 1897, p. 454.
106. — Ferments solubles et médicaments. *Journ. Ph.*, 1896, t. 2, p. 481.
107. — Sur l'emploi des enzymes comme réactifs de laboratoire, première partie : oxydases. *Journ. Ph. et Chim.*, 1906, t. 2, p. 165.
108. — Sur un processus général d'oxydation par les ferments oxydants. *Journ. Ph. et Chim.*, 1909, t. 2, p. 101-105.
109. — Sur l'emploi du Gaïacol comme réactif des ferments oxydants. *Journ. Ph. et Chim.*, 1896, t. 2, p. 442.
- 109bis — et G. BERTRAND. — La laccase dans les Champignons. *C. R. Soc. Biol.*, 1895, p. 579.
110. HÉRISSEY. — Sur la conservation du ferment oxydant des Champignons. *C. R. Soc. Biol.*, 1919, p. 798.
111. G. BERTRAND. — Etude de la teinture de Gaïac comme réactif. *Bull. Soc. Chim.*, 1895, t. 13, p. 1096.

112. DOEBNER. — Sur le bleu de Gaïac. *Bull. Soc. Chim.*, 1897, t. 18, p. 505.
113. SCHAËR. — Sur la teinture de Gaïac. *Journ. Ph. et Chim.*, 1895, t. 1, p. 89.
114. POIROT. — Recherche par le Gaïac du cuivre dans l'eau distillée. *Soc. de Pharm., Paris*, 5 nov. 1924.
115. JAVILLIER. — Les réactifs biologiques en chimie. *Conf. Bull. Soc. Chim.*, sept. 1921.
116. GIRARD. — Les processus biochimiques d'oxydation. *Conf. Bull. Soc. Ch. Biolog.*, janvier 1925.
117. BOUGAULT. — Oxydation de la morphine par le suc de *Russula delica*. *Journ. Ph. et Chim.*, 1902, t. 2, p. 49.
118. BOURQUELOT et MARCHADIER. — Etude de la réaction provoquée par un ferment oxydant indirect sur la vanilline et la morphine. *Journ. Ph. et Ch.*, 1904, t. 2, p. 5.
119. LERAT. — Oxydation de la vanilline par *Russula delica* et gomme arabique. *Journ. Ph. et Chim.*, 1904, t. 1, p. 10.
120. FIRBAS. — Oxydation de la morphine par la gomme arabique. *Journ. Ph. et Chim.*, 1906, t. 1, p. 105.
121. COUSIN et HÉRISSEY. — Oxydation du thymol par les sucs de Champignons. *Journ. Ph. et Chim.*, 1907, t. 2, p. 487.
122. — Oxydation de l'Eugénol par les sucs de Champ. *Journ. Ph. et Chim.*, 1908, t. 2, p. 49.
123. — Oxydation isoeugénol par les sucs de Champ. *Journ. Ph. et Chim.*, 1908, t. 2, p. 193.
124. LEWIN-POUCHET. — *Traité de Toxicologie*, 3^e éd., Paris, 1903, p. 596.
125. POUCHET. — Leçons de pharmacodynamie. Paris, 1901, p. 765 et suiv.
126. ARNOZAN. — Précis de thérapeutique. Paris, 1912, t. 2, p. 366.
127. GÉRARD et RICQUET. — Oxydation de la morphine par la pulpe rénale. *C. R. Soc. Biol.*, 1904, p. 904.
128. GÉRARD, DELÉARDE et RICQUET. — Sur la recherche toxicologique de la morphine. *Journ. Ph. et Chim.*, 1905, t. 2, p. 49.

129. ABELOUS et GÉRARD. — Extrait aqueux de rein de cheval. *Journ. Ph. et Chim.*, 1899, t. 2, p. 105.
130. — Pulpe de rein de cheval, in Morel « Précis de Technique chimique », p. 780.
131. GADAMER. — Lehrbuch der Toxicologie. Göttingen, 1909.
132. VON MÉRING. — Recherches sur l'action physiologique et thérapeutique de quelques dérivés de la morphine. *Annales de Merck*, éd. française, 1898, p. 1.
133. NEVES SEMPAIO. — Estudo sobre a investigação quimico-toxicologica da morfina. Eliminação. Produtos de oxidação in vitro, separata do V. vol. do Archivo do Instituto de Med. leg. de Lisboa. Lisboa, 1922.
134. R. FABRE. — Le sort de la morphine dans l'organisme. *Journ. Ph. et Chim.*, 1924, t. 2, p. 183.
135. LAVIALLE. — Destruction de la morphine dans le sol. *Bull. Sc. Pharmac.*, 1923, p. 321.
136. DOEPMANN. — Résistance de la morphine à la putréfaction. *Journ. Ph. et Chim.*, 1916, t. 1, p. 111.
137. PICARD. — Recherche de la morphine dans l'urine. *Bull. Soc. Pharm. Lyon*, août 1906.
138. OSHIKA. — Elimination de la morphine. *Bull. Soc. Chim.*, 1922, t. 32, p. 587.
139. TOTH. — Schmidts Jahrbücher, t. 229, p. 135.
140. MARMÉ. — *Deutsche Med. Wochensch.*, 1883, n° 14.
141. KOBERT. — Toxicologie, p. 567.
142. KOHN-ABREST. — Chimie toxicologique. Paris, 1924, t. 2, p. 236-237.
143. LÜTZ. — Sur les ferments solubles sécrétés par les Champignons hyménomycètes. Actions oxydantes. *C. R. Ac. Sc.*, 5 juillet 1926, p. 95. Actions réductrices. *C. R. Ac. Sc.*, 19 juillet 1926, p. 243.
144. Un remède secret à l'Académie de Médecine. *Journ. Ph. et Chim.*, 1914, t. 2, p. 380.
145. G. BERTRAND. — Sur l'emploi, en obstétrique et en chirurgie, de hautes doses de morphine comme analgésique. *Bull. Sc. Pharmac.*, 1914, p. 497.

146. ASTRUC. — *Traité de Pharmacie galénique*, p. 599.
147. GRÉLOT. — Incompatibilité de l'eau de laurier cerise et de quelques alcaloïdes. *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1914, p. 17.
148. PATROUILLARD. — Eau de laurier-cerise et Ch. de morphine. *Journ. Ph. et Chim.*, 1891, t. 2, p. 533.
149. DACLIN. — Sur les dissolutions de Chlorhydr. de Cocaïne dans l'eau de laurier-cerise. *Union Pharmaceutique*, 1897, p. 33.
150. DE MYTTENAERE. — L'eau de laurier-cerise; son incompatibilité avec les sels alcaloïdiques. *Bull. Acad. Roy. Médecine Belgique*, 1910, t. 24, p. 349.
151. BARILLÉ. — Inconvénients de l'emploi de l'eau de laurier-cerise dans les solutions pour injections hypodermiques. *Journ. Ph. et Chim.*, 1905, t. 1, p. 337.
152. LESURE. — Préparation et stérilisation des liquides injectables. Paris, 1923, p. 193.
153. DUPONT. — Les essences de térébenthine, p. 89.
154. GRIMBERT et GUIART. — Précis de diagnostic, 4^e éd., Paris, 1922, p. 480.
155. BONG. — Oxydation par les ferricyanures. *Bull. Soc. Chim.*, 1875, t. 24, p. 265.
156. KASSNER. — Oxydation par les ferricyanures. *Bull. Soc. Chim.*, 1893, t. 16, p. 1757.
157. ETARD. — Sur l'action oxydante des ferricyanures. *C. R. Ac. Sc.*, 1900, t. 130, p. 569.
158. R. DUBREUIL. — Sur l'oxydimorphine. *Bulletin Pharmaceutique de l'Est*, novembre 1925.
159. LOUBIÔU. — Contribution à l'étude des produits d'oxydation de la morphine. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1899, p. 327.
160. G. BERTRAND et THOMAS. — Guide de manipulations de Chimie biologique, p. 308.
161. R. FABRE. — Les dérivés chlorés de l'acétylène. *Journ. Ph. et Chim.*, 1920, t. 2, p. 268.
162. P^r BARRAL. — Précis d'Analyse chimique qualitative, 2^e éd. Paris, Baillièrè, 1923.

TABLE DES MATIÈRES

<i>Introduction</i>	9
<i>Première Partie.</i> — La question de l'oxydimorphine	11
Chapitre Premier — Historique.....	11
Chapitre. II — Les procédés d'oxydation proposés par les divers auteurs qui se sont occupés de la question.....	19
Chapitre III. — Les produits d'oxydation de la morphine.....	21
<i>Deuxième Partie.</i> — Généralités sur les procédés d'oxydation que nous avons utilisés	27
Chapitre IV. — Procédés chimiques proprement dits.....	27
A) Eau oxygénée catalysée	28
B) Ferricyanure de K en milieu alcalin.	32
C) Procédés biologiques	34
Chapitre V. — Etude spéciale des Oxydases de champignons. Quelques notes personnelles sur ces réactifs et leur emploi.	37

<i>Troisième Partie. — Recherches personnelles...</i>	53
Chapitre VI. — Premiers essais. Emploi des méthodes originales des auteurs. Notre réaction caractéristique de l'oxydimorphine ; son importance. Caractères microchimiques.....	57
Chapitre VII. — Essais personnels des procédés d'oxydation précédemment étudiés.....	67
1 ^o Méthode à l'H ² O ²	67
2 ^o Méthode au ferricyanure de K.....	70
3 ^o Méthode aux oxydases de champignons.	72
a) Les réactifs oxydants employés..	
b) Modes opératoires.....	
c) Ferments artificiels.....	
Chapitre VIII. — Les caractères de l'oxydimorphine	77
1 ^e Caractères physiques.....	78
2 ^o Constitution chimique.....	83
3 ^o Sels. Chlorhydrates. Essais microchimiques.....	86
4 ^o Réactions colorées.....	93
 <i>Quatrième Partie. — Questions dérivées.....</i>	 105
Chapitre IX. — Physiologie et Toxicologie.	105
Chapitre X. — Pharmacologie ; Chimie végétale et Pharmacie Galénique.....	109
<i>Conclusions.....</i>	117
<i>Bibliographie</i>	119



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

◦ 42, QUAI GAILLETON ◦

◦ ◦ ◦ ◦ ◦ LYON ◦ ◦ ◦ ◦ ◦



